

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1965 — N° 182

CONTRIBUTION A L'ETUDE CYTOLOGIQUE DE L'ANTEHYPOPHYSE

(Recherches chez le Hamster doré
et étude
de quelques adénomes hypophysaires humains)

Travail du Laboratoire d'Histologie et Embryologie

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 15 Décembre 1965

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Michel CURÉ

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 14 Mai 1940, à SORCY-St-MARTIN (55)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1965

CONTRIBUTION A L'ETUDE CYTOLOGIQUE DE L'ANTEHYPOPHYSE

(Recherches chez le Hamster doré
et étude
de quelques adénomes hypophysaires humains)

Travail du Laboratoire d'Histologie et Embryologie

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 15 Décembre 1965

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Michel CURÉ

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 14 Mai 1940, à SORCY-St-MARTIN (55)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1965

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens Honoraires M. J. LEPINE, Membre de l'Institut.
M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut.
Doyen M. J.-F. CIER.
Assesseurs MM. M. LEVRAT et L. REVOL.
Professeurs Honoraires : MM. PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, GARIN, GATE,
MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET, POLLOSSON
WERTHEIMER.

PROFESSEURS

Clinique urologique MM. CIBERT.	Pathologie générale et ex-	
Physique biologique	périmentale	GIRARD Paul.
	Anatomie	LATARJET.
	Pathologie chirurgicale ..	PEYCELON.
Clinique neuro-psychiatri-	Clinique médicale D	GIRARD Marcel
que et hygiène mentale	Pathologie médicale	VACHON.
Chimie organique et toxi-	Physio-pathologie des voies	
cologie	respiratoires	GALY.
Clinique médicale B	Radiologie	PAPILLON.
	Clinique médicale infantile	
	et hygiène du 1 ^{er} âge .	JEUNE.
Clinique et prophylaxie	Thérapeutique	GONIN.
cardio-vasculaires	Bactériologie	MONNET.
Clinique médicale C	Physiologie et pathologie	
Clinique biologique et mé-	obstétricales	BANSSILLON.
dicale	Physiologie B	CHATONNET.
Clinique chirurgicale A ..	Clinique endocrinologique .	GUINET.
Pharmacie galénique	Clinique de chirurgie ortho-	
Clinique obstétricale	pédique	TRILLAT
Médecine du travail	Clinique stomatologique .	FREIDEL.
Clinique médicale A	Clinique de chirurgie et	MARION
Hygiène et action sanitaire	d'orthopédie infantiles .	Joseph
et sociale	Matière médicale et légis-	
Botanique et cryptogamie .	lation pharmaceutique .	DORCHE.
Clinique chirurgicale C ..	Histologie et embryologie .	DUMONT Louis
Chimie analytique phar-	Chimie	PERROT.
maceutique	Physiologie A	CIER J.-F.
Pharmacie chimique et	Thérapeutique chirurgicale	
pharmacologie	et chirurgie opératoire .	PERRIN J.
Médecine légale et déon-	Clinique de chirurgie car-	
tologie	diaque	MICHAUD Pierre
Parasitologie et pathologie	Clinique médicale infantile	X...
exotique	Clinique gynécologique ..	MATHIEU.
Clinique d'oto-rhino-laryn-	Biologie médicale et phar-	
gologie et d'audio-pho-	macodynamie	FAUCON.
nologie	Clinique des maladies in-	
Clinique ophtalmologique .	fectieuses	BERTOYE.
Clinique de dermatologie,	Biochimie appliquée	VINCENT D.
syphiligraphie et aller-	Pharmacodynamie	CIER A.
gologie	Hydrologie thérapeutique,	
Clinique de pneumo-pti-	climatologie et écologie	
sologie	sociale	X...
Clinique chirurgicale or-	Chimie biologique et mé-	
thopédique et trauma-	dicale	X...
tologique	Clinique médicale infantile	X...
Clinique carcinologique ..	Clinique chirurgicale B ..	X...
Anatomie pathologique ..		

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM. BERGER.
Neuro-chirurgie	MANSUY.
Chimie générale et pharmaceutique	COLLET.
Hygiène et climatologie	LACROIX.
Clinique chirurgicale propédeutique	LIARAS.
Neuro-chirurgie	LECUIRE.
Médecine générale	REVOL.
Thérapeutique chirurgicale	GOINARD.
Médecine générale	PONT Maurice.
Pathologie métabolique et rénale	TRAEGER.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Parasitologie	MM. ROMAN.
Anatomie pathologique	FEROLDI.
Physique biologique	MORET.
Botanique et cryptogamie	ODDOUX.
Chimie analytique	de SOLLIERS.
Médecine générale	DESPIERRES.
Médecine du travail	TOLOT.
Parasitologie	GARIN.
Hygiène	THIVOLET.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

Chimie biologique	MM. CREYSEL Roger.	Médecine générale	MM. LAMBERT.
Electro-radiologie	PINET.	Médecine générale	FRIES.
Neuro-psychiatrie	GUYOTAT.	Pédiatrie	GILLY.
Chirurgie générale	DESCOTES.	Médecine générale	ROBERT.
Pathologie expérimentale	JOUVET.	Anatomie	BOUCHET.
Physique biologique	PEYRIN.	Pédiatrie	BETHENOD.
Anatomie pathologique	TOMMASI.	Immunologie, sérologie, hé-	
Electro-radiologie	BUFFARD.	matologie	GERMAIN.
Médecine générale et thé-		Pédiatrie	LARBRE.
rapeutique	LEJEUNE.	Chirurgie générale	SOUSTELLE.
Stomatologie	de MOURGUES F.	Médecine générale	VIALA.
Maladies infectieuses	NAUSSAC.	Bactériologie, parasitologie,	
Chirurgie générale	REBOUILLAT.	virologie	VINCENT.
Pédiatrie	ROMAGNY.	Histologie et embryologie	GIROD.
Médecine générale	DELAHAYE.	Chimie biologique	GRAS.
Anesthésiologie	DELEUZE.	Chimie analytique	MALLEIN.
Electro-radiologie diagnostic		Chirurgie générale	MARET.
et thérapeutique	GIRAUD.		VIALIER-
Anesthésiologie	MICHEL.	Bactériologie	RAYNAUD.
Pédiatrie et puériculture	FRANÇOIS.	Pneumo-ptisiologie	KALB.
Chirurgie générale	MICHOULIER	Médecine légale	COLIN.
Dermatologie	COLOMB.	Chimie biologique	BERTRAND.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

Hématologie	MM. FAVRE-GILLY.	Pharmacie galénique	MM. ROLLET.
Hygiène	RIFFAT.	Bactériologie	FLEURETTE.
Physiologie	FLANDROIS.		

AGREGES EN EXERCICE

Chirurgie générale	MM. MARION Pierre.	Orthopédie	MM. FAYASSE.
Ophtalmologie	BONAMOUR.	Oto-rhino-laryngologie	GAILLARD.
Chirurgie générale	de MOURGUES	Médecine générale	GARDE.
	Georges.	Ophtalmologie	HUGONNIER.
Médecine générale	DEVIC.	Médecine générale	MORNEX.
Obstétrique	DUMONT	Gynécologie obstétricale	NOTTER.
	Martial.	Médecine générale	NORMAND.
Urologie	DURAND.	Médecine générale	PERRIN André.
Chirurgie générale	FRANCILLON.	Stomatologie	DUMAS.
Chirurgie générale	SAUBIER.	Obstétrique	GARMIER.
Neuro-psychiatrie	SCHOTT.	Médecine générale	NOEL.
Neuro-chirurgie	ALLEGRE.	Orthopédie	SCHNEPP.
Electro-radiologie	CHASSARD.	Chirurgie générale	MOUNIER-KUHN
			Alain.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. le Professeur GUINET

Assesseurs : MM. DUMONT L., TOMMASI, GIROD, MORNEX

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

Ce travail est dédié :

A MA FEMME

A ISABELLE ET FREDERIC NOS ENFANTS

Joie et espérance de notre vie.

A MA MERE

A MON PERE

A MES BEAUX-PARENTS

En témoignage d'affection et de reconnaissance.

MEIS ET AMICIS

AU SOUVENIR DE MON CAMARADE GERARD CAPITAINE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. GUINET

Professeur de Clinique Endocrinologique

Médecin des Hôpitaux

Il nous a demandé d'étudier les adénomes hypophysaires humains à la lumière des récentes techniques cytologiques et nous a conseillé d'approfondir nos connaissances sur la cytologie antéhypophysaire normale par des recherches d'histophysiologie. Nous sommes particulièrement sensible à l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider à cette thèse.

Nous regretterons toujours ne n'avoir pas bénéficié de l'enseignement de sa Clinique Endocrinologique.

Nous lui exprimons l'assurance de notre profonde admiration et de notre respectueuse reconnaissance.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. DUMONT

*Professeur d'Histologie et Embryologie
Biologiste des Hôpitaux*

Il nous a encouragé et soutenu au cours d'une période difficile ; il nous a accueilli et fait une place dans son laboratoire où nous avons réalisé l'ensemble de ce travail.

Il a toujours manifesté à notre égard une très grande bienveillance.

Nous avons su apprécier son enseignement, ses qualités humaines et ses conseils.

Qu'il veuille bien trouver dans ce travail le témoignage de notre respectueuse gratitude et de nos sincères remerciements.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ C. GIROD

*Maitre de Conférences-Agrégé d'Histologie et Embryologie
Biologiste des Hôpitaux*

Il a toujours été pour nous un Maître plein d'indulgence, nous initiant aux méthodes modernes de la cytologie pré-hypophysaire, nous guidant pas à pas avec une patience inlassable dans l'élaboration de ce travail, ne ménageant ni son temps ni son savoir.

Nous avons su apprécier ses grandes qualités humaines : nous lui sommes reconnaissant de nous avoir offert son amitié.

Nous sommes heureux de l'avoir aujourd'hui comme Juge ; qu'il veuille bien trouver dans cette thèse le témoignage de notre admiration et l'assurance de notre entier dévouement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. TOMMASI

*Maitre de Conférences-Agrégé d'Anatomie Pathologique
Biologiste des Hôpitaux*

Il a accueilli avec intérêt l'idée de cette étude et nous a offert son concours pour en effectuer la réalisation ; il a eu l'amabilité de mettre à notre disposition les pièces anatomo-pathologiques auxquelles nous avons appliquées les méthodes modernes d'investigation.

Nous l'en remercions et nous nous félicitons de pouvoir le compter parmi nos Juges.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. MORNEX

*Agrégé de Médecine Générale
Médecin des Hôpitaux*

Il a très aimablement accepté de faire partie de notre Jury ; il nous a parfois conseillé dans l'élaboration de ce travail, nous apportant un avis éclairé sur certains problèmes d'Endocrinologie Clinique.

Notre satisfaction serait grande s'il pouvait trouver dans cette thèse quelque intérêt.

Nous lui adressons nos plus vifs remerciements.

A

MONSIEUR LE MÉDECIN-GÉNÉRAL INSPECTEUR BORON

*Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Des Genettes*

MONSIEUR LE MÉDECIN-GÉNÉRAL CAMELIN

*Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Directeur du Service de Santé de la VIII^e Région Militaire*

MONSIEUR LE MÉDECIN-COLONEL GROSSETETE

*Bactériologiste des Hôpitaux des Armées
Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire d'Instruction Des Genettes
Sous-directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire*

AUX DIRECTIONS GÉNÉRALES DES LABORATOIRES CIBA ET ROUSSEL

Nous tenons à leur adresser nos plus sincères remerciements ; nous leur devons l'illustration en couleur de cet ouvrage.

A LA DIRECTION GÉNÉRALE DES LABORATOIRES SANDOZ

Nous la remercions de sa contribution financière à l'impression de cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DUPORTET

*Chargé de l'Information Médicale et des Relations Extérieures
de la Faculté de Médecine de Lyon*

Rédacteur en chef des Cahiers Médicaux Lyonnais

Nous remercions les Cahiers Médicaux
Lyonnais en sa personne pour leur con-
tribution à l'illustration de cette thèse.

A TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUÉ A L'ÉLABORATION DE CE TRAVAIL,

en particulier :

NOTRE AMI LE DOCTEUR P. DUBOIS

Chef de Travaux Pratiques d'Histologie et Embryologie

Dont la collaboration nous a permis
de produire ici quelques documents photographiques de Microscopie Electronique.

LE DOCTEUR J.-C. CZYBA

*Délégué dans les fonctions de Maître de Conférences-Agrégé
d'Histologie et Embryologie*

Que nous remercions de nous avoir
associé à ses travaux sur l'épiphysectomie.

MADemoiselle DUPUIS

Aide-Biologiste du CNRS

MADemoiselle PONCHON

MADemoiselle LAMBERT

Collaboratrice Technique au CNRS

AINSI QU'AU PERSONNEL DES LABORATOIRES D'HISTOLOGIE
ET D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A NOS PROFESSEURS DE FACULTÉ

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX CIVILS ET MILITAIRES

À TOUS NOS AMIS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON
ET À NOS CAMARADES DE PROMOTION DE L'ÉCOLE DU SERVICE
DE SANTÉ MILITAIRE

PREAMBULE

Dans son discours d'ouverture du Colloque International sur la Cytologie de l'Adénohypophyse (1963), le Professeur J. BENOIT a déclaré : « Les fonctions endocriniennes de l'hypophyse sont — c'est un lieu commun — d'une importance extrême pour le physiologiste, le pathologiste et le thérapeute. Or il semble qu'elles soient assurées par des types cytologiques spécifiques qui, dans l'ensemble, se retrouvent dans les différentes classes de Vertébrés. Bien connaître les types cellulaires de l'hypophyse correspondant aux diverses fonctions endocrines de cette glande, chez les animaux et chez l'Homme, est donc une nécessité ».

Monsieur le Professeur P. GUINET nous a proposé d'étudier la cytologie de l'hypophyse humaine pathologique. Or les techniques couramment utilisées en anatomie pathologique de routine s'avèrent tout à fait insuffisantes pour une telle analyse. Aussi, dès notre arrivée, en 1962, au Laboratoire d'Histologie et Embryologie du Professeur L. DUMONT, nous nous sommes attachés, sous la direction du Professeur Agrégé C. GIROD qui poursuivait alors des recherches de morphologie expérimentale sur l'antéhypophyse du Singe, à acquérir la pratique des techniques cytologiques spécifiques.

Parallèlement à nos investigations sur des *adénomes hypophysaires humains*, examinés par le Professeur Agrégé M. TOMMASI d'un point de vue diagnostic, nous avons abordé, avec le Professeur Agrégé GIROD, l'étude « morpho-physiologique » (pour reprendre une expression du Professeur BENOIT) de l'*antéhypophyse du Hamster doré*. Ces recherches auxquelles le Docteur P. DUBOIS a participé dans le cadre d'une étude ultra-structurale, ont fait l'objet d'une série de publications depuis 1963 ⁽¹⁾.

(1) Cf. références nos 177, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 187, 188, 189, 190, 191.

Notre Maître, le Professeur Agrégé GIROD, nous a suggéré de présenter, à l'occasion de notre Thèse de Médecine, une mise au point bibliographique sur la cytologie de l'hypophyse humaine pathologique ; il nous a conseillé également de réunir, à propos de notre exposé sur la cytologie hypophysaire des Mammifères, les multiples travaux parus en langue française dans ce domaine.

C'est donc sous ce double aspect de la cytologie antéhypophysaire *normale des Mammifères* d'une part, et de la cytologie antéhypophysaire *pathologique de l'Homme* d'autre part, que nous avons construit ce mémoire. A l'occasion de chacune des deux grandes parties de l'exposé, nous présenterons successivement les données de la littérature et les résultats de nos recherches personnelles.

PREMIERE PARTIE

**CYTOLOGIE DE LA PARS D'ISTALIS
DE L'HYPOPHYSE DES MAMMIFERES**

CHAPITRE PREMIER

ERRATUM

Page 3,

lire : DISTALIS, au lieu de D'ISTALIS.

CHAPITRE PREMIER

DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

- I. Introduction
- II. Les types cellulaires de l'antéhypophyse. Nomenclature
- III. Les techniques d'étude
- IV. Les types cellulaires de la *pars distalis* de l'hypophyse des Mammifères de laboratoire
- V. Données cytologiques sur l'antéhypophyse humaine

I. — INTRODUCTION

S'il est un chapitre de l'endocrinologie, de l'histophysiologie, et de la cytologie qui ait suscité un nombre considérable de travaux, c'est bien celui de la caractérisation *morphologique* et de la signification *fonctionnelle* des types cellulaires de l'antéhypophyse. ROMEIS (1940) dans sa monographie sur l'hypophyse, relève déjà plus de 1.500 références bibliographiques et DA LAGE (1963) dans sa revue bibliographique présentée à l'occasion de l'important Colloque international du C.N.R.S. sur la « Cytologie de l'Adénohypophyse » en indique plus de 2.000 postérieures à 1940.

Depuis quelques années, et grâce à la mise au point de techniques de *colorations spécifiques*, à l'application de diverses *méthodes histochimiques*, à l'apparition et l'utilisation sans cesse accrue et perfectionnée du *microscope électronique*, du marquage cellulaire par *anticorps fluorescents*, divers types cellulaires ont pu être identifiés et étudiés dans l'hypophyse des Mammifères :

« La théorie arbitraire suivant laquelle les cellules de l'antéhypophyse se partagent en éléments acidophiles, basophiles et chromophobes appartient désormais au passé. La cytologie, l'histochimie, l'histophysiologie et tout récemment la microscopie électronique concourent à démontrer qu'à chacune des hormones sécrétées par l'antéhypophyse correspond une forme spécifique de cellules » [HERLANT (1962)].

Il n'est pas possible, dans le cadre de ce travail, de passer en revue *tous* les travaux concernant ce sujet. Nous insisterons plus particulièrement sur les conceptions modernes de cette question. Notre Maître, le Professeur Agrégé C. GIROD, vient d'y consacrer un mémoire d'ensemble auquel nous ferons de larges emprunts (Cf. référence n° 176).

Avant de passer à l'étude proprement dite de l'hypophyse antérieure, nous devons insister sur le fait suivant : depuis ROUSSY et MOSINGER (1942), au concept de l'hypophyse « chef

d'orchestre du concert endocrinien » s'est substitué celui de « *complexe hypothalamo-hypophysaire* », et au terme d'endocrinologie, celui de *neuro-endocrinologie*. En effet on sait actuellement, et sans entrer dans les détails, que les cellules sécrétrices de l'antéhypophyse sont soumises, de la part de noyaux neuro-sécréteurs de l'hypothalamus, à un contrôle hormonal empruntant la voie neuro-vasculaire hypothalamo-hypophysaire ; peut-être y a-t-il aussi, pour reprendre une expression de TÖRÖK (1964), un « *feed-back interne* » lié au fait qu'une partie du sang adénohypophysaire pourrait s'écouler *vers* le réseau capillaire médial de l'hypothalamus. La glande diencephalique, « cette petite zone médiane et archaïque que pourrait cacher l'ongle du pouce » pour reprendre une image de H. CUSHING, commande et règle le fonctionnement hormonal de l'antéhypophyse, en particulier en élaborant les « *releasing factors* », hormones hypothalamiques excitant la synthèse ou la cession des diverses stimulines antéhypophysaires, et le « *prolactin-inhibiting-factor* », bloquant l'activité prolactinique de l'antéhypophyse.

On ne devrait donc pas dissocier hypophyse et hypothalamus, dont l'ensemble forme ce que l'on peut appeler avec BARRY (1959) : l'« *appareil hypothalamo-hypophysaire* ». Mais dans notre travail expérimental, comme dans nos observations anatomo-pathologiques, nous avons choisi de nous limiter à l'étude des types cellulaires antéhypophysaires.

II. — LES TYPES CELLULAIRES DE L'ANTEHYPOPHYSE

NOMENCLATURE

Nous rappellerons rapidement que l'hypophyse est embryologiquement constituée de deux feuillets : un feuillet neurectoblastique, en provenance du plancher du diencephale, constituera chez l'adulte la *neurohypophyse*, comprenant le LOBE NERVEUX (*pars nervosa*) et l'INFUNDIBULUM (tige infundibulaire et éminence médiane) ; un prolongement céphalique du feuillet épiblastique donnera naissance à la poche de RATHKE et à l'*adénohypophyse*, qui comprend trois ordres de formations : la PARS DISTALIS ou lobe antérieur ou antéhypophyse, seule partie de l'hypophyse que nous envisagerons dans cette étude ; la PARS INTERMEDIA ou lobe intermédiaire ; et la PARS TUBERALIS ou lobe infundibulo-tubéral.

1° Les données classiques

Très rapidement, la cytologie de l'adénohypophyse fut cataloguée en trois types cellulaires :

— *les cellules chromophobes* ou cellules principales, à cytoplasme faiblement colorable ; elles représentent environ 50 % de la glande ;

— *les cellules chromophiles acidophiles* ou cellules éosinophiles, à cytoplasme granulaire ; elles constituent environ 40 % de la glande ;

— *les cellules chromophiles basophiles* ou cellules cyanophiles ; elles représentent environ 10 % de la glande.

Bien vite, cependant, ce schéma apparut *insuffisant*, et de nombreux sous-types cellulaires, caractérisés par leurs affinités tinctoriales, apparurent alors : cellules amphophiles, sidérophiles, fuchsinophiles, dorées, neutrophiles, carminophiles, acido-

philes rouges ou oranges, basophiles bleues, pourpres ou pâles, amphophiles à granulations éparses, amphophiles hypertrophiques... D'autres dénominations furent basées sur l'aspect cyto-logique même des cellules : hyper- ou hypochromophiles, vacuolisées, vésiculeuses, cellules rajeunies ou épuisées, formes de stockage ou d'excrétion, cellules hypersécrétrices...

DISCUSSION :

a) Cette distinction en éléments chromophobes, basophiles et acidophiles est insuffisante.

b) Elle est inexacte ; en effet, le bleu d'aniline, colorant des cellules basophiles, est un colorant acide, et inversement, la safranine, colorant basique, met en évidence les cellules acidophiles.

RACADOT (1949) a bien établi, dans sa Thèse de Médecine, l'inexactitude de cette terminologie, et il n'est pas utile d'y revenir. Il suffit seulement de rappeler que la notion de basophilie *stricto sensu*, ou basophilie vraie, est liée à la présence dans le cytoplasme d'acide ribonucléique, qui n'a rien à voir avec l'affinité « basophile » de certaines cellules antéhypophysaires.

Ainsi, les termes d'acidophiles et basophiles sont à rejeter formellement. Nous serons cependant obligés, dans certains cas, de nous y référer.

2° Conceptions actuelles

« L'attitude logique en matière de nomenclature des catégories dites chromophiles consisterait évidemment à désigner chaque catégorie cellulaire (de l'antéhypophyse) du nom de l'hormone élaborée par elle » [GABE (1961) in : « Histophysiologie du complexe hypothalamo-hypophysaire »].

Cette manière de procéder n'est pas encore intégralement passée dans la pratique, surtout en ce qui concerne l'hypophyse humaine, car l'accord n'est malheureusement pas encore fait sur ce point. Aussi, beaucoup d'auteurs ont-ils continué à adopter la solution proposée en partie par BAILEY (1921) et utilisée par

ROMEIS (1940) : la désignation des types cellulaires par des lettres grecques : α , β , γ , δ , η , ϵ .

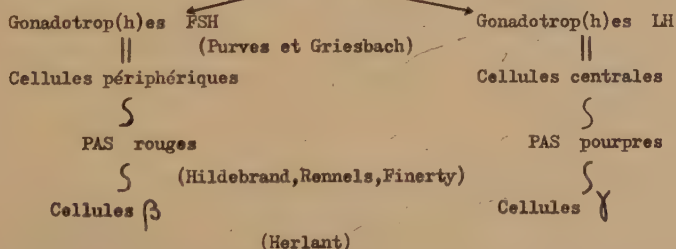
Même en se rangeant à cette manière de voir, il existe une divergence fondamentale entre les auteurs de langue française qui suivent les définitions de ROMEIS, reprises par HERLANT, et les auteurs anglo-saxons ; ces derniers, à la suite de HALMI, utilisent pour les types β et δ une appellation inverse (pour eux, les cellules β sont à l'origine de l'hormone thyroïdienne) ; certains auteurs ont même introduit des subdivisions telles que β_1 , β_2 , β_3 , δ_1 , δ_2 , ce qui fait que les correspondances avec d'autres descriptions ne sont pas toujours aisées à mettre en évidence.

RENNELS (1963) a présenté au Colloque International sur la Cytologie de l'adénohypophyse, un tableau de correspondances des « cellules basophiles » de divers auteurs ; nous l'adaptions comme suit :

Cell. mucoïdes ~ cell. amphophiles ~ BASOPHILES ~ cell. bête ~ cell. cyanophiles

Thyréotrop(h)es = cell. β (Halmi) = cell. δ (Herlant) = cell. TSH = cell. AF⁺

Gonadotrop(h)es = cell. δ (Halmi)



C'est pourquoi, comme le disait le Professeur BENOIT au même Colloque sur l'Adénohypophyse, il apparaît nécessaire « de jeter les bases d'une nomenclature univoque, une sorte de langage commun, dont les termes auront une même signification pour tous les biologistes ; autrement dit une nomenclature qui pourrait être proposée comme ayant une valeur « internationale ».

Cette définition précise des types cellulaires de l'antéhypophyse pourrait être basée sur un certain nombre de critères mettant en jeu des affinités tinctoriales, des caractères histochimiques précis, tout en sachant que « les affinités tinctoriales et même les critères histochimiques ne constituent pas les seuls critères d'identification » et qu' « il peut y avoir des variations de teinte suivant l'âge, suivant l'état pathologique du sujet » [HERLANT (1961)].

En tout cas, la conjonction des méthodes morphologiques et des observations histophysiologiques ou physio-pathologiques autorise en particulier chez les Mammifères de Laboratoire, une *nomenclature fonctionnelle* des types individualisés.

C'est cette nomenclature fonctionnelle que nous adopterons dans ce travail, car nous pensons que l'école d'HERLANT a établi de manière certaine la signification fonctionnelle des types cellulaires antéhypophysaires.

III. — LES TECHNIQUES D'ETUDE

Elles sont très nombreuses et de valeur différente. Nous nous limiterons ici à la description des techniques de microscopie optique utilisées couramment au Laboratoire d'Histologie de la Faculté de Médecine de Lyon dans les recherches sur l'hypophyse du Singe, du Hamster doré et du Hérisson ; ce sont d'ailleurs ces techniques que nous avons appliquées à l'étude des adénomes hypophysaires humains.

1° La fixation :

a) GÉNÉRALITÉS :

— Le *prélèvement* doit être effectué le plus rapidement possible après la mort. Au-delà de deux heures, la conservation de certains types cellulaires n'est plus assurée ;

— le *fixateur* ne doit contenir aucun produit acide qui détruit les granulations.

b) FIXATION AU LIQUIDE DE HELLY :

Elle n'est bonne que pour de petits fragments. Si l'hypophyse est volumineuse, on la sectionnera sagittalement en deux moitiés.

Le fixateur est préparé au moment de l'emploi, par adjonction au mélange de ZENKER, de 10 % de formol neutralisé. La durée de la fixation devra être environ de 6 heures (on pourra renouveler le liquide en cours de fixation).

On pratiquera ensuite une *post-chromisation* des pièces dans une solution de bichromate de potassium à 3 %, à l'étuve à 37°, pendant 6 jours.

Les pièces seront lavées longuement (36 à 48 heures) à l'eau courante avant leur déshydratation.

c) FIXATION AU BOUIN-HOLLANDE-SUBLIMÉ :

Ce fixateur se prépare extemporanément de la manière suivante :

— Solution-mère de BOUIN-HOLLANDE	100 cm ³
— Formol neutralisé	10 cm ³
— Bichlorure de mercure en solution aqueuse saturée..	10 cm ³

Le temps optimum de fixation est de 6 jours.

L'utilisation de l'une ou l'autre de ces méthodes entraîne des variations de la colorabilité ultérieure des types cellulaires. Nous avons utilisé pour les recherches dont il sera fait mention plus loin, le Bouin-Hollande-sublimé.

2° Les coupes :

Il est préférable de couper l'hypophyse horizontalement.

De toutes manières, les coupes doivent être faites en série, à 5 μ d'épaisseur pour l'histochimie ; nous préférons les coupes à 3 μ pour les colorations spécifiques, qui permettent une meilleure analyse cytologique.

Au moment des colorations, les coupes seront traitées, après déparaffinage, par l'alcool à 95° iodé à 2 % pour éliminer les cristaux de sublimé, lavées rapidement à l'eau courante et blanchies dans une solution de métabisulfite de sodium à 5 %.

On ne commencera les colorations qu'après un rinçage soigneux à l'eau distillée.

3° Les colorations :

Comme nous l'avons noté, les colorations et les réactions histochimiques proposées pour l'étude de l'hypophyse sont fort nombreuses ; nous décrirons en détail celles dont nous avons la pratique ; elles constituent d'ailleurs la base de la terminologie adoptée par les auteurs de langue française.

a) COLORATION DE CLEVELAND-WOLFE (1932)

Coloration trichromique dont nous utilisons la modification apportée par HERLANT (1956).

1. plonger la lame dans une solution d'érythrosine à 1 %, 5 à 10 minutes. Il est bon de ramener le pH de la solution au-dessous de 7 [RACADOT (1962)] à l'aide par exemple d'une solution tampon de WALPOLE ; nous travaillons habituellement avec une solution d'érythrosine à pH 6,2 (érythrosine R.A.L. 239.) ;

2. rincer à l'eau distillée ;

3. passer quelques secondes dans une solution à 2 % d'orange G dans l'acide phosphotungstique à 1 % ;

4. rincer rapidement à l'eau distillée ;

5. colorer par une solution de bleu d'aniline à 1 % acétifié à 1 % : 3 à 5 minutes ;

6. laver rapidement, passer aux bains habituels d'alcools et toluènes, monter.

Quelques points doivent être soulignés (HERLANT) :

— les solutions doivent être relativement fraîches et le pH de la solution de bleu d'aniline ne doit pas dépasser 4 ;

— la différenciation dans les alcools doit être très rapide ;

— les temps de coloration doivent être adaptés à chaque espèce.

b) COLORATION TÉTRACHROME D'HERLANT (1960)

« Progrès considérable sur les techniques existantes » [RACADOT (1962)], cette méthode reste cependant d'exécution délicate en raison du temps difficile de la différenciation par les alcools.

D'autre part, un choix dans les colorants est nécessaire :

— toutes les marques de bleu d'alizarine acide ne sont pas équivalentes en qualité. RACADOT, qui a étudié systématiquement cette question, préconise de rechercher ce colorant, fabriqué autrefois par la firme HOECHST (Saure alizarin Blau BB) et par la firme BAYER (Alizarin Cyanine BBS), dans des collections de laboratoires de Chimie tinctoriale ; nous employons le bleu

d'alizarine BB d'Edward GURR (Londres) qui nous donne satisfaction ;

— il en est de même pour l'orange G : nous avons obtenu les meilleures qualités de coloration avec ce colorant fabriqué par les Laboratoires GEIGY.

Nous utilisons la modification de RACADOT (1962) : sur les lames déparaffinées et réhydratées :

1. colorer par l'érythrosine aqueuse à 1 %, 5 à 10 minutes (nous utilisons l'érythrosine R.A.L. 239 à pH 6,2) ;

2. rincer à l'eau distillée ;

3. colorer par le mélange de MALLORY II fortement acétifié, 5 à 8 minutes :

— bleu d'aniline	0,5 g
— orange G	2 g
— acide acétique glacial	8 cm ³
— eau distillée	100 cm ³ ;

4. rincer à l'eau distillée ;

5. colorer, pendant 5 à 8 minutes, par le bleu d'alizarine acide préparé comme suit (bonne conservation) :

— dissoudre à chaud dans 100 cm³ d'eau distillée :

● bleu d'alizarine acide	0,5 g
● sulfate d'aluminium	10 g ;

— laisser bouillir 5 minutes ; la solution prend une teinte violacée ;

— laisser refroidir et réajuster à 100 cm³ ;

— filtrer (on peut ajouter 1 ou 2 cristaux de thymol) ;

6. passage direct, *sans rinçage*, dans une première solution d'acide phosphomolybdique à 5 %, et laisser ensuite 5 minutes dans un deuxième bain de la même solution ;

7. différencier sur lames :

— verser sur la lame quelques gouttes d'alcool 70° contenant 5 à 10 % d'acide phosphomolybdique ; on agitera la préparation jusqu'à l'apparition de « nuages roses » et de « nuages bleutés ». Ce temps, le plus délicat de la coloration, est variable en durée, dépendant du prélèvement, des conditions thermiques, des colorants utilisés... Il n'excède pas quelques secondes dans la majorité des cas, pouvant être parfois très prolongé. Nous l'avons réalisé, avec de meilleurs résultats, en tubes Borrel et avec contrôle du microscope ;

— verser ensuite sur la lame, de l'alcool 95° contenant 5 à 10 % d'acide phosphomolybdique, ou plonger la lame dans un tube Borrel contenant cette solution ; durée de contact : 2 à 3 secondes ;

— déshydrater à l'alcool absolu ;

8. xylols et montage.

Les mêmes remarques s'imposent pour cette technique que pour la précédente. Le fait de prolonger la différenciation entraîne des modifications tinctoriales des cellules.

c) COLORATION PAR LA FUCHSINE-PARALDÉHYDE (MÉTHODE DE GABE-HALMI).

1. oxyder pendant 1 à 2 minutes (les coupes deviennent brunes) dans le mélange permanganato-sulfurique (que l'on renouvellera tous les jours), préparé de la manière suivante :

— permanganate de potassium à 2,5 % .	1 partie
— acide sulfurique à 5 %	1 partie
— eau distillée	6 à 8 parties ;

2. lavage rapide à l'eau courante ;

3. blanchir dans une solution aqueuse de métabisulfite de sodium à 5 % ;

4. colorer 5 à 15 minutes dans le mélange suivant (bonne conservation) :

— solution-mère de fuchsine-paraldéhyde (2) .	25 cm ³
— alcool 70°	75 cm ³
— acide acétique glacial	1 cm ³ ;

5. différencier de la manière suivante :

— lavage préalable à l'alcool 95° chlorhydrique à 1 % ;
— différenciation proprement dite dans l'alcool 70° chlorhydrique à 1 % (prolonger cette différenciation) ;

6. laver à l'eau courante ;

7. coloration facultative des noyaux par l'hématoxyline de GROOT ou par le glychémalun de MAYER ;

8. laver à l'eau courante ;

(2) Préparée selon GABE M., cf. référence n° 153.

9. contre-coloration :

— soit par passage bref (quelques secondes) dans une solution d'orange G à 2 % dans l'acide phosphotungstique à 1 % ;

— soit par le mélange de HALMI (30 secondes à 2 minutes) :

● vert lumière	0,20 g
● orange G	0,50 g
● acide phosphotungstique	1 g
● acide acétique	1 cm ³
● eau distillée	100 cm ³ ;

10. lavage direct et rapide à l'alcool absolu ;

11. xylols et montage.

d) RÉACTION DU PAS ET DU PAS-ORANGE G.

La réaction au « periodic-acid-Schiff » de MAC MANUS met en évidence tous les types cellulaires « basophiles » de l'anté-hypophyse. HERLANT préconise de rajouter une coloration par l'orange G « pour voir apparaître des distinctions nettes entre ces éléments ».

On procède de la manière suivante :

1. oxydation dans une solution aqueuse d'acide périodique à 1 % : 10 minutes ;

2. lavage soigneux à l'eau distillée ;

3. passage dans le réactif de SCHIFF : 20 minutes ;

4. lavage dans 4 bains d'eau sulfureuse (2 minutes dans chaque bain) préparée ainsi :

— eau distillée	250 cm ³
— métabisulfite de Na à 10 %	15 cm ³
— HCL normal	15 cm ³

(solution à renouveler tous les jours) ;

5. lavage à l'eau courante : 15 minutes ;

6. coloration légère des noyaux au glychémalun ;

7. lavage à l'eau courante ;

8. différenciation (quelques secondes) par l'orange G à 2 % en solution phosphotungstique à 1 % (diluée aux 2/5 au moment de l'emploi) ;

9. rinçage à l'eau distillée ; déshydratation ; xylols et montage.

Le réactif de Schiff est préparé selon la méthode de MOWRY, avec de la *fuchsine basique en gros cristaux* :

— préparer à froid le mélange suivant :

- eau distillée 192 cm³
- fuchsine rendue pulvérulente 2 g
- HCL concentré 8 cm³
- métabisulfite de sodium 3,8 g
(ou sulfite de sodium : 5 g) ;

- agiter toutes les 20 minutes jusqu'à l'obtention d'une teinte brun-rouge (quelques heures) ;
- ajouter 2 à 3 g de charbon végétal pulvérulent ou de Norite et agiter vigoureusement ;
- attendre 2 minutes et filtrer.

Ce réactif se conserve plusieurs mois à l'obscurité et à la température ambiante, mais il faut, d'après LISON, le renouveler toutes les 4 à 6 semaines.

e) RÉACTION DU BLEU ALCIAN-PAS

Elle permet de différencier les cellules à mucoprotéines les unes des autres.

1. oxydation par le mélange permanganato-sulfurique (comme dans la technique à la fuchsine paraldéhyde) : 2 minutes ;

2. lavage rapide à l'eau courante ;

3. blanchiment dans une solution de métabisulfite de Na à 5 % ;

4. rinçage soigneux à l'eau distillée ;

5. coloration pendant 15 à 30 minutes dans une solution à 1 % de bleu Alcian (3) ;

— le bleu Alcian est dissous à chaud dans de l'eau distillée ; filtrer après refroidissement ; la solution est utilisée :

- soit à pH 0,2 (ajouter 10 cm³ de SO₄H₂ à 100 cm³ de solution),
- soit à pH 3 (ajouter 1 cm³ d'acide acétique glacial à 100 cm³ de solution) ;

6. laver à l'eau courante : 15 à 30 minutes ;

(3) Bleu Alcian 8GS de Georges GUNN (Londres).

7. oxydation par l'acide periodique à 1 % : 10 minutes ;
8. lavage soigneux à l'eau distillée ;
9. passage dans le réactif de SCHIFF : 20 à 30 minutes ;
10. lavage dans 4 bains d'eau sulfureuse, 2 minutes par bain ;
11. lavage à l'eau courante : 15 minutes ;
12. coloration légère des noyaux au glychémalun ;
13. lavage à l'eau courante ;
14. déshydratation ; xylols et montage.

On peut rajouter à cette technique une contre-coloration par l'orange G selon la méthode indiquée avec la technique du PAS-orange G ; on peut aussi utiliser le bleu Alcian seul, sans PAS, et même sans oxydation par le mélange permanganato-sulfurique.

Il existe dans la littérature de nombreuses variantes de ces deux dernières techniques histochimiques qui sont, rappelons-le, des méthodes de base pour une étude de la cytologie de l'antéhypophyse. Ainsi, par exemple, le PAS peut être associé à l'orange G et le bleu de méthyle [EZRIN et WILSON (1954)...], le bleu Alcian peut être employé après une oxydation à l'acide performique [ADAMS et PEARSE (1959)...] etc...

*
* *

La technique tétrachrome d'HERLANT, la réaction du PAS ou du bleu Alcian représentent à l'heure actuelle des méthodes de choix pour la caractérisation et l'étude des types cellulaires de l'antéhypophyse. Elles permettent d'affirmer la nature, et par là même la signification fonctionnelle de tel ou tel type cellulaire.

Mais elles doivent être menées conjointement et comparativement sur la même pièce, l'application d'une seule de ces méthodes ne pouvant aboutir qu'à des erreurs d'interprétation.

Elles permettent ainsi d'individualiser sûrement chez les Mammifères de Laboratoire et probablement chez l'Homme, *six types chromophiles*, que nous allons étudier d'un point de vue morphologique et histophysiologique.

IV. — LES TYPES CELLULAIRES DE LA PARS DISTALIS DE L'HYPOPHYSE CHEZ LES MAMMIFERES DE LABORATOIRE

LOCALISATION CYTOLOGIQUE DES HORMONES ANTEHYPOPHYSAIRES

L'hypophyse, par ses stimulines, assure quatre grandes fonctions : fonction somatotrope, fonction corticotrope, fonction thyroïdienne et fonction gonadotrope.

Nous allons les passer successivement en revue.

1° La fonction somatotrope

Nous ne ferons que rappeler brièvement quelques notions aujourd'hui bien admises ; c'est le seul problème qui ait rallié rapidement tous les suffrages, en matière de cytologie hypophysaire.

Depuis BENDA (1901), en effet, tous les auteurs se sont accordés pour localiser la fonction somatotrope dans les cellules « acidophiles » de l'antéhypophyse.

a) Données récentes

— HERLANT (1955), par la méthode de l'*ultracentrifugation différentielle*, isole les granulations de ce type, montrant qu'elles sont le support de l'hormone somatotrope.

— PASTEELS (1963) remarque que dans les *cultures d'hypophyses* qui sont dépourvues de ces cellules, il n'existe pas d'hormone somatotrope ; par contre, l'adjonction d'extraits hypothalamiques fait réapparaître ce type, en même temps que la présence de STH ; cependant, lorsqu'il persiste quelques cellules du type

α dans la culture, PASTEELS et coll. (1965) y retrouvent par des procédés immunologiques la présence de faibles quantités d'hormone somatotrope.

— PASTEELS et coll. (1965) caractérisent ces cellules dans l'*hypophyse humaine fœtale* par marquage aux anticorps fluorescents et par la microscopie électronique.

— CATT et MOFFAT (1965) notent, par l'utilisation de techniques d'électrophorèse, une réduction très importante de l'hormone somatotrope antéhypophysaire après thyroïdectomie, parallèlement à une réduction numérique des cellules α .

b) Aspects morphologiques

EN MICROSCOPIE OPTIQUE :

Abondantes chez l'adulte (35 à 45 % de l'ensemble), ces cellules se présentent sous forme d'éléments de taille variable suivant les espèces (5 à 19 μ).

Leur noyau arrondi ou ovalaire, souvent excentrique, présente un léger degré d'anisocaryose, traduisant un état fonctionnel différent d'une cellule à l'autre.

Leur cytoplasme, à limites nettes, est bourré de grosses granulations arrondies, colorées électivement en jaune ou en jaune orangé par le CLEVELAND-WOLFE, le tétrachrome d'HERLANT, le PAS-orange G et le GABE-HALMI ; avec les techniques trichromiques habituelles, rappelons l'affinité de ces granulations pour l'érythrosine, la fuchsine acide, l'azocarmin... Par contre, elles ne réagissent ni avec le PAS, ni avec le bleu Alcian ; elles ne prennent pas la fuchsine paraldehyde. Parfois, lorsque les granulations sont plus clairsemées, on peut observer au voisinage du noyau, une zone arrondie, bleue au tétrachrome d'HERLANT, la « flaque juxta-nucléaire » ou « macula », image négative de l'appareil de Golgi.

Les affinités tinctoriales des granulations de ces cellules peuvent être légèrement différentes d'un élément à l'autre : chez le Singe *Macacus irus*, GIROD (1965) a constaté qu'au tétrachrome d'HERLANT, certaines cellules somatotropes sont franchement jaunes alors que d'autres sont orangées ; il pense que ces

images correspondent à deux stades fonctionnels : phase de stockage dans le dernier cas, phase d'élaboration dans le premier.

EN MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE :

Leurs caractères spécifiques sont les suivants :

Les granulations, denses aux électrons, homogènes, sont de grandes dimensions : 350 à 400 m μ en moyenne (300 à 700 pour les plus grosses). Elles possèdent une membrane propre.

On y rencontre des *mitochondries* abondantes et volumineuses à crêtes parallèles espacées, un *appareil de Golgi* bien classique, un *reticulum endoplasmique* bien développé pouvant prendre un aspect en anneaux concentriques, image désignée sous le nom de « Nebenkern ». L'*ergastoplasme*, disposé sous forme de « sacs ergastoplasmiques », montre des variations d'aspect dépendant de l'état fonctionnel de la cellule. Dans le hyaloplasme, on peut rencontrer des *ribosomes* à l'état libre, parfois agencés en polysomes.

En conclusion, un type cellulaire toujours présent dans la pars distalis de l'hypophyse, et correspondant aux cellules α de ROMEIS et HERLANT, peut être considéré comme la source de l'hormone somatotrope.

2° La fonction corticotrope

La localisation de la fonction corticotrope au niveau de l'anté-hypophyse reste, à l'heure actuelle, le point le plus discuté. Il existe à ce sujet une nette divergence entre les auteurs anglosaxons qui considèrent que l'hormone corticotrope proviendrait de certaines catégories de cellules β « basophiles », alors que les auteurs de langue française, à la suite du Pr. HERLANT, ont pu démontrer que cette hormone est sécrétée par une catégorie d'éléments « acidophiles ».

a) Données histophysologiques

— RACADOT et HERLANT en 1960 mettent en évidence, par administration d'*amphénone B* (inhibiteur de la corticoïdogénèse), chez le Chat impubère, l'hyperplasie d'un type cellulaire d'aspect chromophile.

- Le même traitement chez le rat [BARRY et BUGNON (1960)] donnait le même résultat.
- L'apparition de la méthode tétrachrome au bleu d'alizarine acide a permis à HERLANT et RACADOT d'une part, BUGNON d'autre part, en 1963, de montrer que ces cellules « chromophobes » contenaient en réalité de fines granulations érythrosinophiles.

— L'administration de *Résérpine* aboutit, on le sait, à une hypertrophie cortico-surrénalienne ; parallèlement, se manifeste dans l'hypophyse une hyperplasie des cellules à fines granulations érythrosinophiles [GIROD (1963) chez le Singe ; BUGNON, Mme LENYS et Mlle MOREAU (1964-1965) chez le Rat].

— La *métopirone*, cet inhibiteur de la 11- β -hydroxylation au niveau du cortex surrénal, et qui entraîne une hypersécrétion réflexe d'ACTH, déclenche cette même hyperplasie de cellules d'apparence chromophile à fine « poussière érythrosinophile », aussi bien chez le Singe [GIROD (1963)] que chez d'autres espèces [QUÉNUM et HERLANT (1964) ; BUGNON et coll. (1965)]. L'administration simultanée de dexaméthasone (s'opposant à la cession d'ACTH) et de métopirone aboutit à des images de charge granulaire intense de ces cellules, très nettes chez le Singe [GIROD (1963)].

Des manifestations analogues ont été décrites chez plusieurs espèces appartenant à d'autres classes de vertébrés.

— La *surrénalectomie*, tout comme la métopirone, accroît la sécrétion d'ACTH ; or, cette intervention entraîne une « très forte hyperplasie de ces cellules qui continuent à proliférer comme l'attestent les nombreuses figures de mitose » [BUGNON, Mme LENYS et Mlle MOREAU (1964-1965)] ; de plus, elle provoque l'apparition de grandes cellules, à « noyau volumineux, vésiculeux clair, contenant deux ou plusieurs nucléoles marginés, et dont le cytoplasme, à limites irrégulières souvent impréci-

ses, est de teinte bleu pâle avec le tétrachrome et parfois finement vacuolisé mais jamais hyalinisé » ; BUGNON et coll. font de ces éléments des « cellules corticoprives ». Cette notion de cellules corticoprives après surrénalectomie chez la Ratte, a été également signalée par HERLANT et KRAICER (1965) chez le Rat surrénalectomisé depuis deux mois, où « l'hypophyse apparaît parsemée de grandes cellules d'aspect chromophobe ; beaucoup d'entre elles contiennent cependant un fin liséré périphérique de petites granulations acidophiles » ; « un an après l'intervention, leur prépondérance devient massive ». Cette réaction à la surrénalectomie apparaît cependant précocement ; QUENUM et HERLANT (1964) chez le Rat de Gambie ont noté un envahissement de la glande par « une multitude d'éléments chromophobes »... possédant un « liséré périphérique de granulations érythrosinophiles » dès le deuxième ou troisième jour après l'intervention.

— Notre Maître, le Professeur Agrégé C. GIROD vient de consacrer à ce sujet une revue générale, parue dans « Pathologie-Biologie » (Cf. référence n° 173) à laquelle nous renvoyons le lecteur.

b) Aspects morphologiques

EN MICROSCOPIE OPTIQUE

Ce type cellulaire, qui correspond aux cellules ε de la terminologie de ROMEIS et HERLANT, se présente au tétrachrome sous forme d'éléments de grandes dimensions dans les conditions expérimentales décrites plus haut, à cytoplasme bleuté, parsemé de fines granulations érythrosinophiles (« une très fine poussière colorée en rose par l'érythrosine » selon l'expression de RACADOT) ; ces granulations se montrent le plus souvent réduites à un mince liséré le long de la membrane plasmique. Dans les cellules en hyperactivité, la dégranulation, très prononcée a pu faire désigner ce type sous l'épithète de chromophobes.

Elles ne réagissent ni au PAS, ni au bleu Alcian ; elles ne se colorent pas à la fuchsine-paralaldéhyde.

On peut les observer à un stade de moindre activité lorsque l'on administre de la dexaméthasone (qui bloque la cession d'ACTH) en même temps que la métopirone ; dans ce cas, nous l'avons signalé, leur charge granulaire est beaucoup plus importante.

EN MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE :

Elles présentent un ensemble de caractères ultrastructuraux qui en permet aisément l'identification.

— *Leurs granulations*, denses et homogènes, ont une taille de 150 à 300 m μ ; elles sont très souvent disposées en périphérie du cytoplasme. Elles prennent une allure « malformée » chez le Rat surrénalectomisé ; elles sont mieux formées et plus denses chez le Rat traité à l'hydrocortisone [HERLANT et KRAICER (1965)] ; elles sont bien limitées par une membrane.

— *Les ribosomes libres* peuvent y prendre un aspect « en rosette » [HERLANT (1963)]. *Mitochondries* à crêtes espacées, *appareil de Golgi*, *ergastoplasme* sous forme de saccules irréguliers, présentent l'ultrastructure habituelle.

Elles sont très fréquentes chez les animaux soumis à un « stress » [KLAustersky (1963)].

En conclusion, tous ces arguments histophysiologiques, mettant en évidence des variations spécifiques d'un type cellulaire particulier de l'antéhypophyse en relation avec des modifications morphologiques de la cortico-surrénale et biologiques de l'excrétion d'ACTH, conduisent à localiser la fonction corticotrope antéhypophysaire à cet élément ainsi décrit.

3° La fonction thyroïdrotrope

Déjà GUYER et CLAUS (1937), ZECKWER (1937) et d'autres auteurs, avaient montré que la thyroïdectomie provoquait l'apparition de cellules appartenant au groupe des « basophiles », mais différentes des « cellules de castration ».

a) Données histophysiologiques

Nous ne ferons que les résumer brièvement ; en effet :

— ces éléments montrent des signes cytologiques d'hyperactivité au cours de la gestation et de la lactation, états qui s'accompagnent d'un hyperfonctionnement thyroïdien. GIROD et M^{me} DURAND (1964) ont pu montrer que l'*œstradiol*, déterminant des images histologiques d'hyperactivité des vésicules thyroïdiennes, provoquait l'hypertrophie et la vacuolisation de ces éléments chez le Singe, la testostérone chez la femelle montrant des effets inverses [GIROD (1965)] ;

— ils s'hypertrophient de même chez les animaux soumis expérimentalement au froid ;

— ces mêmes éléments s'hypertrophient, s'hyperplasient et se vacuolisent après thyroïdectomie chirurgicale ou radiothyroïdectomie, après administration d'antithyroïdiens de synthèse ;

— ils prennent au contraire un aspect rabougri, très granulaire et hyperchromatique sous l'effet de la thyroxine ; à propos de l'action de la thyroxine sur les cellules thyroïdées, un point particulier mérite d'être signalé en détail ; chez le Lapin traité par des doses quotidiennes de 0,15 mg de thyroxine, DA LAGE et RACADOT (1963) ont en effet observé que « si, dans les premiers jours, les cellules colorables par la fuchsine-paral-déhyde montrent des signes de mise au repos tels que la diminution de volume de la cellule en général et le maintien d'une certaine charge granulaire, elles deviennent par la suite extrêmement difficiles à repérer, surtout dans la profondeur du parenchyme, où elles semblent avoir disparu ». Nous montrerons, dans le chapitre deuxième, que nos résultats chez le Hamster doré sont bien différents.

b) Aspects morphologiques

— EN MICROSCOPIE OPTIQUE :

Les éléments, désignés sous le nom de cellule δ par l'Ecole de Langue Française, sont appelés cellules β par la plupart des

auteurs anglo-saxons, à la suite de HALMI (1950-1952), qui a assimilé les cellules colorées en violet-bleu par la fuchsine-paraldéhyde à celles que ROMEIS (1940) colorait par la résorcine-fuchsine (cellules β).

Nous désignerons donc ces éléments selon la terminologie fonctionnelle :

Chez les Mammifères de Laboratoire, ce type se reconnaît facilement grâce à un ensemble de caractères tinctoriaux et histochimiques. Il s'agit de cellules généralement de petite taille, isolées les unes des autres. Elles apparaissent en bleu ciel avec la méthode de CLEVELAND-WOLFE, en bleu foncé avec la méthode tétrachrome d'HERLANT. Elles sont PAS-positives, mais ce caractère ne permet pas toujours de les distinguer des cellules d'autres types. Par contre, elles réagissent seules au bleu Alcian à pH 0,2, alors qu'à pH 3 ou pH 6, d'autres types réagissent aussi.

Elles prennent de même la fuchsine-paraldéhyde, mais ce caractère n'est pas spécifique de ces cellules. Cependant, avec la méthode utilisée, (décrite précédemment) le Professeur C. GIRON a pu montrer que chez le Singe *Macacus irus*, les cellules thyroïdiques se colorent plus fortement que les gonadotropes FSH (voir plus loin).

Ces éléments paraissent posséder de grosses granulations, surtout après coloration à la fuchsine-paraldéhyde ; or le microscope électronique, comme nous le verrons dans un instant, révèle au contraire la présence de très fines granulations ; l'aspect observé au microscope optique est lié à l'apparition d'artefacts dus à la coloration.

— EN MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE :

Le cytoplasme de ces cellules apparaît assez pauvre en éléments figurés. On peut y reconnaître :

— *des granulations* très fines, mesurant 100 à 120 m μ de diamètre, à membrane nette et corps granulaire dense aux électrons. Ces dimensions peuvent être différentes chez certaines espèces (50 à 100 m μ chez la Souris, 140 à 150 chez le Rat).

— Les constituants habituels des cellules s'y retrouvent : des *mitochondries* peu nombreuses et de taille variable, un *appa-*

reil de Golgi, un *reticulum endoplasmique* typique, dont certains éléments dilatés peuvent réaliser de véritables vacuoles.

En conclusion, ce type précédemment décrit qui évolue parallèlement aux modifications fonctionnelles des vésicules thyroïdiennes, est à l'origine de l'hormone thyroïdienne antéhypophysaire.

4° Les fonctions gonadotropes

Les cellules gonadotropes, dont trois types ont pu être individualisés dans l'antéhypophyse, à l'origine respectivement de l'hormone de stimulation des follicules ovariens (« folliculo-stimulating-hormone » ou FSH), de l'hormone lutéinisante (« luteinizing-hormone » ou LH) et de la prolactine (« luteotrophine hormone » ou LTH), ne peuvent bien s'étudier que dans certaines circonstances de la vie génitale : gestation, lactation, cycle œstral, dissociation diastémato-spermatique naturelle ou provoquée, castration... Nous allons envisager successivement chacun de ces points.

a) Données histophysiologiques

1. — LES CELLULES GONADOTROPES AU COURS DE LA GESTATION

— Chez la Chauve-Souris *Myotis myotis* qui possède une biologie sexuelle très particulière, HERLANT (1956) a montré des images antéhypophysaires significatives. L'accouplement de ces animaux a lieu en automne, puis l'animal tombe dans son sommeil hivernal, la fécondation ne se faisant qu'au printemps. Pendant la période léthargique, un type cellulaire est bien développé : bleues au tétrachrome d'HERLANT, ces cellules sont légèrement PAS-positives.

Après la fécondation, apparaît dans l'ovaire un corps jaune, alors que se développe et s'hyperplasia un nouveau type, violacé au tétrachrome d'HERLANT, « rouge-brique » au PAS-orange.

Le corps jaune se maintient durant toute la gravidité, pour involuer à la mise à bas, parallèlement à l'involution de ce dernier type cellulaire et à l'hyperplasie d'un troisième type d'éléments, les cellules à grosses granulations érythrosinophiles (caractéristiques de la lactation comme nous le verrons plus loin).

— Chez la *Chatte*, le corps jaune persiste durant la lactation, les cellules « rouge-brique » n'involuent alors pas [RACADOT et HERLANT (1956)].

— Chez le *Blaireau femelle*, HERLANT et CANIVENC (1960) ont montré, chez cet animal à nidation différée (l'œuf fécondé ne s'implantera que plusieurs mois plus tard, en même temps qu'un corps jaune se développera très rapidement), que les cellules du premier type y sont toujours présentes, alors que celles du deuxième type apparaissent avec le développement transitoire du corps jaune qui suit la fécondation, involuent, puis réapparaissent avec le nouveau développement du corps jaune de gestation.

Deux types de cellules gonadotropes *distinctes* sont ainsi mis en évidence ; un premier se développe parallèlement à l'évolution folliculaire ; le second suit l'évolution du corps jaune.

2. LES CELLULES GONADOTROPES AU COURS DE LA LACTATION

— Les cellules à grosses granulations érythrosinophiles qui apparaissent en fin de gestation chez *Myotis myotis*, subissent une dégranulation très prononcée en début de lactation.

— PASTEELS (1962), chez la *Ratte* lactante séparée de ses petits depuis 6 à 10 heures, constate que l'hypophyse renferme de très nombreuses cellules bourrées de grosses granulations érythrosinophiles. Inversement, après la tétée, il observe une intense dégranulation de ces éléments.

— Chez la *Brebis*, RACADOT (1963) a pu montrer le développement important de ces cellules à grosses granulations érythrosinophiles en fin de gestation (à ce moment, la charge prolactinique de l'hypophyse est importante) ; après la parturition, ces éléments sont vidés de leurs granulations.

Ce troisième type cellulaire, en relation avec la lactation, peut être considéré comme à l'origine de la prolactine.

3. AU COURS DU CYCLE ŒSTRAL

Chez la femelle du Singe *Macacus irus*, GIROD (1963-1964) a pu montrer que parallèlement au développement du corps jaune apparaissent les cellules à grosses granulations érythro-sinophiles et se développent les cellules violettes au tétrachrome d'HERLANT.

4. AU COURS DE DISSOCIATIONS DIASTÉMATO-SPERMATIQUES NATURELLES

Chez certaines espèces animales, se produit annuellement au réveil printanier, une dissociation diastémato-spermatique [COURRIER (1923)] : la spermatogénèse réapparaît d'abord, puis ensuite se développent les cellules interstitielles et les glandes génitales annexes. Sur ce matériel, HERLANT a pu montrer que le premier type de cellules (bleu clair au tétrachrome) se développe parallèlement à la lignée séminale, tandis que l'autre type (cellules violettes au tétrachrome) ne se développe qu'avec la glande interstitielle.

Chez le *Hérisson*, nous avons pu montrer, avec le Professeur Agrégé C. GIROD (1965), qu'une telle dissociation diastémato-spermatique se produisait à la fin de l'été : la glande interstitielle régresse d'abord, parallèlement à une réduction en nombre et en taille des cellules violettes au tétrachrome d'HERLANT et fortement PAS-positives ; un peu plus tard, lorsque la lignée séminale involue, le premier type décrit de cellules gonadotropes involue également. Inversement, au printemps, la glande interstitielle et les glandes annexes de l'appareil génital mâle se développent en premier ; l'hypophyse laisse alors voir de nombreuses cellules violettes présentant des signes d'intense activité cellulaire.

A côté de ces deux type gonadotropes, on retrouve aussi chez le *mâle* adulte, des cellules présentant les mêmes caractères que les cellules à prolactine de la femelle, mais toujours en nombre très réduit et ne présentant en aucun cas d'images cytologiques d'hyperactivité [GIROD (1965) chez diverses es-

pèces de Singes]. Leur signification exacte, dans ces conditions, nous échappe.

5. FACTEURS EXPÉRIMENTAUX

Ils sont très nombreux, et nous ne ferons qu'en envisager brièvement quelques uns.

— *La castration* bilatérale aussi bien chez le mâle que chez la femelle aboutit très rapidement à l'hypertrophie des deux types de cellules gonadotropes, suivie de leur vacuolisation. Au maximum, on aboutit à une cellule présentant une énorme vacuole centrale contenant un matériel amorphe évoquant l'image d'un « chaton de bague ». Il semble que cette intervention provoque une discrète hyperplasie des cellules à grosses granulations érythrosinophiles.

— *Le chlorure de Cadmium*, qui réalise une véritable castration chimique chez le mâle, produit chez le Singe [GIRON (1964-1965)] une dissociation spermato-diastématique expérimentale lors de la réparation spontanée des lésions ; au niveau de l'hypophyse, se manifeste une intense activité des cellules gonadotropes du deuxième type, au moment de la réparation tardive des lésions marquée par une reprise de l'activité endocrine du testicule antérieure à la restauration de la lignée séminale.

— *La réserpine*, qui on le sait, possède une action galactogène indiscutable, entraîne une hyperplasie des cellules à grosses granulations érythrosinophiles. *Les œstrogènes* aboutissent aux mêmes résultats sur l'antéhypophyse.

— *La mise en culture d'hypophyse*, s'accompagne d'une disparition des cellules gonadotropes des deux premiers types ; on ne retrouve pratiquement dans cette culture qu'un type : les cellules à grosses granulations érythrosinophiles. Or, la culture se révèle très riche en prolactine au bout d'un certain temps.

b) Aspects morphologiques

De tous les faits indiqués plus haut, il ressort que l'on peut parler actuellement de cellules gonadotropes FSH (premier

type) gonadotropes LH (deuxième type) et de cellules à prolactine.

1. LES CELLULES GONADOTROPES FSH

— En microscopie optique :

Ces éléments correspondent aux cellules « basophiles » des classiques, aux cellules β de ROMEIS et HERLANT. Ils se retrouvent chez la plupart des espèces, mais sont discutés en ce qui concerne l'hypophyse humaine (cf. paragraphe suivant).

Leur forme et leur taille (8 à 25 μ) en sont très variables.

Leur cytoplasme renferme des granulations, pouvant être de taille variable. Après *fixation au Bouin-Hollande-sublimé*, ils se colorent en bleu au CLEVELAND-WOLFE ainsi qu'au tétrachrome d'HERLANT, ils sont PAS-positifs, mais avec moins d'intensité que les gonadotropes LH ; avec la fuchsine-paraldéhyde, ils apparaissent en violet plus ou moins marqué ; ils ne sont pas colorés par le bleu Alcian à pH 0,2 et prennent une teinte bleu-violet au bleu Alcian pH3-PAS.

Après *fixation au Helly*, suivie de post-chromisation, ils prennent une teinte « rouge-brique » au PAS-orange G, ne se colorant plus par la fuchsine paraldéhyde.

— En microscopie électronique :

Leurs *granulations*, sphériques, sont remarquables par leur faible densité électronique ; elles présentent une taille variable de 150 à 250 m μ . On a pu y décrire des phénomènes d'éclatement granulaire, surtout nets dans les hypophyses de femelles gestantes.

Les *mitochondries* présentent une matrice dense aux électrons, des crêtes nombreuses, rapprochées. Le *reticulum endoplasmique* y présente des variations remarquables suivant l'état fonctionnel de ces éléments ; c'est ainsi que l'on observe un élargissement considérable des saccules après castration.

2. LES CELLULES GONADOTROPES LH

— En microscopie optique :

Leur taille apparaît extrêmement variable d'un animal à l'autre dans une même espèce, en relation avec des modifica-

tions physiologiques de leur état fonctionnel. Leur rapport nucléo-plasmatique est en général élevé.

Leur cytoplasme, faiblement chromophile aux trichromes ordinaires, les avait fait classer parmi les cellules chromophobes ; en fait, on peut y observer de très fines granulations légèrement colorables et qui présentent une affinité certaine pour l'érythrosine et l'azocarmin, et ainsi, « avec nombre de techniques trichromiques, elles se différencient mal... des cellules acidophiles classiques » [HERLANT (1961)]. Avec la méthode *tétrachrome au bleu d'alizarine acide*, elles se présentent, chez grand nombre d'espèces, sous forme d'éléments uniformément colorés en violet ; en général, elles réagissent fortement *au PAS*, « tout en conservant leur affinité pour les colorants acides », leur conférant ainsi une teinte « rouge-brique » au PAS-orange G (Chat, Chauve-souris, Hérisson...), mais il est des espèces où ce caractère PAS-positif devient douteux (cas du Lapin par exemple). Chez le Singe et l'Homme, elles prennent une teinte mauve bien marquée ; après post-chromisation, elles se colorent plus intensément par le réactif de SCHIFF.

Elles se colorent également par le *bleu Alcian* à pH 6, ce qui ne permet pas de les distinguer des gonadotrobes FSH et des thyroïdotes. Par contre, elles ne réagissent pas avec le *bleu Alcian* ni à pH 3, ni à pH 0,2.

Signalons enfin, que chez certaines espèces, ces éléments présentent des *gouttelettes PAS-positives*, correspondant aux images de « Kolloidtröpfchen » de ROMEIS et qui sont en fait des lipides oxydés (HERLANT). Le Professeur Agrégé C. GIROD a pu ainsi en mettre en évidence dans les cellules gonadotrobes LH du Singe.

« Il arrive souvent qu'elles n'existent qu'à l'état d'éléments indifférenciés durant les phases de repos génital ; on en tirera dès lors la conclusion qu'elles n'existent pas chez tous les vertébrés » pouvait écrire HERLANT (1961).

Par ailleurs l'ensemble de leurs caractères en microscopie optique est tel qu'il est parfois difficile de les distinguer des cellules α (somatotrobes) et η (cellules à prolactine) par des méthodes trichromiques habituelles.

Ces deux ordres de faits peuvent expliquer que la dualité des cellules gonadotrobes ne soit pas admise par l'Ecole Strasbourgeoise, à la suite de Max ARON.

— *En microscopie électronique :*

Ces éléments possèdent des caractères ultrastructuraux qui les différencient du type précédent :

Leurs granulations, arrondies, denses aux électrons, sont assez caractéristiques par leur taille plus petite que celle des cellules FSH, et surtout une grande variabilité de leurs diamètre (75 à 300 m μ).

Les mitochondries prennent un aspect dense, aux crêtes resserrées ; *l'ergastoplasme* y est bien développé, les *ribosomes* nombreux.

Tout comme le type précédent, l'aspect de ces systèmes membranaires est lié à l'état fonctionnel de la cellule.

3. LES CELLULES A PROLACTINE

M^{me} LACOUR (1950) avait décrit sous le nom de cellules ϵ les cellules de lactation chez diverses espèces de Mammifères. Or, ces éléments qui se développent dans la deuxième moitié de la gestation, avaient primitivement été décrits par ERDHEIM et STUMME (1909) sous le nom de « cellules de grossesse ». Le même type avait été désigné par ROMELS sous le nom de cellules η , et c'est donc cette dénomination qu'il convient d'utiliser dans la terminologie par lettres grecques.

— *En microscopie optique :*

Lorsqu'on applique la méthode tétrachrome d'HERLANT à une hypophyse de femelle lactante, par exemple, ces cellules se reconnaissent parfaitement bien, grâce à un certain nombre de caractères ; de taille comparable à celle des somatotropes, leur cytoplasme est bourré de volumineuses *granulations* érythrosinophiles (les cellules somatotropes apparaissent alors en jaune). Leur charge granulaire est très dense lorsque la mère a été séparée de ses petits ; elles subissent une dégranulation absolument remarquable lorsque l'on examine l'hypophyse après la tétée.

Dans les conditions mettant en jeu un hyperfonctionnement de ces éléments, on notera leur richesse considérable en ribonucléines leur conférant une basophilie cytoplasmique sur laquelle se détachent, nettement individualisées, les granula-

tions érythrosinophiles ; dans ces mêmes états, les cellules montrent la présence d'un volumineux appareil de GOLGI.

Avec la *réaction du PAS*, elles réagissent de manière différente suivant les espèces, prenant une teinte rose pâle chez la Chatte, la Brebis, le Hérisson femelle, ce qui leur confère une teinte orangée au PAS-orange G, alors que les cellules somatotropes restent colorées en jaune citron ; elles ne réagissent pas au PAS chez la Chauve-souris, la Lapine, le Cobaye femelle et la Guenon.

Il n'existe pas, à notre connaissance, de réaction histochemique caractéristique de ces éléments.

— *En microscopie électronique :*

Leurs granulations, au moins chez un grand nombre d'espèces, sont de grandes dimensions (350 à 700 m μ), atteignant 500 à 800 m μ dans les cultures d'hypophyse humaine in vitro [PAS-TEELS (1963)]. Leur forme en est variable chez la Souris et l'Homme, ovale et irrégulière chez le Rat ; ces notions semblent caractéristiques de ce type de cellules. Cependant, la taille des granulations des cellules à prolactine n'est pas toujours aussi importante, puisqu'elle est de l'ordre de 170 à 250 m μ chez la Taupe et la Chauve-Souris, plus petite que celle des granulations des cellules somatotropes (HERLANT).

Leurs mitochondries sont remarquables par leur forme irrégulière, leurs crêtes espacées fréquemment disposées de manière plus ou moins parallèle par rapport au grand axe de la mitochondrie (« aspect en empreintes digitales » d'HERLANT).

Très développé dans les phases d'hyperfonctionnement, *l'ergastoplasme* apparaît alors disposé à l'un des pôles de la cellule, en bandes parallèles. Le développement de *l'appareil de Golgi* suit aussi les variations d'activité fonctionnelle.

Dans cette revue bibliographique que nous venons de faire, nous avons apporté la preuve de l'existence de six catégories chromophiles dans l'hypophyse des Mammifères de Laboratoire, et, essentiellement sur des données de la bibliographie de langue française, nous avons fourni des arguments qui permettent d'en comprendre la signification fonctionnelle.

Ces résultats sont-ils transposables à *l'hypophyse humaine* ? Telle est la question qui vient naturellement à l'esprit au terme de ce travail, et dont nous allons dire quelques mots.

V. — DONNEES CYTOLOGIQUES SUR L'ANTEHYPOPHYSE HUMAINE

1° Les difficultés de l'étude et de l'interprétation des observations en matière d'hypophyse humaine

Alors que chez les animaux de Laboratoire, il existe un nombre considérable de travaux expérimentaux, l'étude de l'hypophyse humaine n'a guère pu être réalisée dans de bonnes conditions.

En dehors du travail déjà ancien de ROMEIS (1940), les quelques documents intéressants publiés à ce jour ne concernent que des observations effectuées dans des conditions complexes, donc mauvaises ; elles ont trait aux modifications de la cytologie hypophysaire au cours des grands syndromes endocriniens.

Nous connaissons par ailleurs, les problèmes que posent les prélèvements d'hypophyse dans de bonnes conditions, en particulier le délai trop long, pour une bonne conservation du matériel, entre la mort et l'autopsie.

Malgré cela, diverses conditions naturelles (grossesse notamment) ou pathologiques (Acromégalie, maladie de CUSHING, maladie de BASEDOW, maladie d'ADDISON, myxœdème...) ont conduit à reconnaître dans l'hypophyse humaine, la présence des mêmes types fondamentaux.

2° Les types cellulaires de l'hypophyse humaine

Là encore, nous essaierons, dans la mesure du possible, d'employer une terminologie fonctionnelle pour désigner ces éléments.

Cet exposé, très succinct constituera en quelque sorte, une transition avec la deuxième partie de ce travail.

a) LES CELLULES SOMATOTROPES.

Nous serons très brefs à leur sujet. En effet depuis BENDA (1901), de nombreuses observations d'adénomes à cellules « acidophiles » découverts chez les Acromégales, ont pu être publiées. Elles permettent d'affirmer que ces éléments, décrits par ROMEIS sous la désignation de cellules α , et qui présentent des affinités tinctoriales absolument superposables (notamment leur aspect orangeophile au tétrachrome d'HERLANT) aux cellules somatotropes des animaux de Laboratoire, représentent, chez l'Homme, la source de STH. A ce sujet, nous renvoyons le lecteur au chapitre « Acromégalie » de la deuxième partie de ce travail.

b) LES CELLULES CORTICOTROPES.

— *Pour l'école de langue française*, et à la suite des observations récentes d'HERLANT (1960) chez des femmes surrenalectomisées, de DECOURT, HERLANT et coll. (1963-1964), de FONCIN et LE BEAU (1963) chez des sujets atteints de maladie de CUSHING, on peut parler de cellules corticotropes chez l'Homme. Ces auteurs, en effet, ont décrit des hyperplasies pathologiques, où les caractères ultrastructuraux des cellules en cause les apparentent étroitement aux cellules à fines granulations érythrosinophiles des animaux de laboratoire, ou cellules ϵ . (Voir à ce sujet « l'hypophyse au cours de la maladie de CUSHING et de la maladie d'ADDISON » dans la deuxième partie de cet exposé). FONCIN et LE BEAU (1964) en donnent une description ultrastructurale.

— *Les auteurs anglo-saxons* n'admettent pas cette manière de voir, et à la suite de CROOKE et RUSSELL (1935), de RUSSFIELD et coll. (1956-1960), d'EZRIN et coll. (1958), de PURVES (1961) pour ne citer que les principaux, l'hormone corticotrope serait élaborée par certains éléments (avec une forme active et une forme de stockage) du groupe des cellules « basophiles β » : les « purple β - cells » (PURVES), les cellules « β_1 » d'EZRIN et MURRAY (1963). Rappelons que cette appellation de β concerne les éléments δ de ROMEIS.

Sur ce chapitre donc, l'unité est encore loin d'être faite.

c) LES CELLULES THYRÉOTROPES.

Elles correspondent, nous l'avons vu, aux cellules δ de ROMEIS et HERLANT et aux cellules β de HALMI et des auteurs anglo-saxons (« blue β - cells » de PURVES, « β_2 » d'EZRIN et MURRAY).

— *D'un point de vue histophysiologique :*

Elles s'hyperplasient dans les états d'insuffisance thyroïdienne [HERLANT (1954-1958)] et s'hypertrophient, prenant l'aspect de grands éléments clairs, faiblement granulaires : les cellules « thyroéoprives », parallèlement à l'hypersécrétion de thyrostimuline antéhypophysaire.

Inversement, elles présentent des altérations régressives au cours de la maladie de BASEDOW [GILBERT-DREYFUS, RACADOT et coll. (1965)].

Dans un cas d'exophtalmie œdémateuse maligne, [ALBEAUX-FERNET et ROMANI (1955)], l'hypophysectomie a entraîné la rémission des symptômes ; la tumeur était constituée par de grandes cellules à granulations mucoïdes.

Tous ces faits conduisent à voir dans ces éléments, l'origine de la thyrostimuline hypophysaire humaine.

— *D'un point de vue morphologique :*

La méthode de CLEVELAND-WOLFE, après post-chromisation, leur confère une teinte bleu ciel. Elles se colorent aussi par le bleu d'aniline de la méthode tétrachrome d'HERLANT.

La fuchsine paraldéhyde, après post-chromisation, serait spécifique de ce type chez l'Homme.

Elles prennent une teinte violacée au PAS-orange G.

Elles réagissent au bleu Alcian quel que soit le pH.

Dans l'antéhypophyse, elles se présentent de façon éparpillée, les différenciant des cellules « β », qui se rangent, elles, volontiers en cordons massifs.

d) LES CELLULES A PROLACTINE.

Tous les auteurs, aussi bien ceux de langue française, que les anglo-saxons, s'accordent pour voir l'origine de la prolactine dans les cellules « acidophiles ».

Primitivement décrites par ERDHEIM et STUMME (1909), sous la dénomination de « cellules de grossesse » (: « Schwangerschaftszellen »), elles correspondent aux cellules η de ROMEIS, cellules à grosses granulations érythrosinophiles de la méthode tétrachrome d'HERLANT. De récents documents sur les hypophyses de femmes en fin de gestation, et en lactation, permettent par une forte analogie avec les animaux de laboratoire, de leur attribuer, chez la Femme, la sécrétion de prolactine.

e) LES CELLULES GONADOTROPES LH.

— *D'un point de vue histophysiologique :*

On ne retrouve pas ces éléments sous forme active dans l'hypophyse du vieillard, cependant, certaines cellules en voie de dégénérescence, dont le cytoplasme réagit vaguement au PAS « et qui se caractérisent par la présence de gouttelettes souvent abondantes réagissant très fortement au PAS et correspondant apparemment à des lipides oxydés », pouvait écrire HERLANT en 1961, peuvent constituer l'équivalent des cellules LH de l'adulte. Dans l'hypophyse de sujets jeunes, des éléments de grande taille, dont le cytoplasme contient des flaques qui réagissent faiblement au PAS, ainsi que des gouttelettes lipidiques semblables à celles décrites chez le vieillard, constituent les éléments gonadotropes LH de l'Homme, décrits sous le terme de cellules γ par ROMEIS, cellules amphophiles de certains auteurs américains. Ils présentent un grand développement durant la phase *d'activité génitale*.

HERLANT a pu retrouver, dans une hypophyse de fillette présentant des signes de *virilisme* et de *puberté précoce*, une hyperplasie de ce type cellulaire.

— *D'un point de vue morphologique :*

Leur observation en est rendue difficile dans l'hypophyse humaine, par l'extrême labilité des granulations ; elles sont ainsi rarement rencontrées dans le matériel post-mortem.

Elles se caractérisent par une faible chromophilie aux techniques trichromiques habituelles, prenant une teinte ni « acidophile », ni « basophile », mais intermédiaire, ce qui a pu les faire appeler « amphophiles ». Ce terme d'amphophile est

actuellement à rejeter des descriptions histologiques, car il ne correspond à rien. Les auteurs américains, considèrent que les éléments amphophiles correspondent à des cellules « basophiles à granulations dispersées » (= « sparsely granulated basophiles » ou amphophiles), qui pourraient élaborer toutes les stimulines antéhypophysaires.

Au PAS-orange, après post-chromisation, elles apparaissent faiblement violacées, et dans leur cytoplasme, on peut mettre en évidence des gouttelettes de lipides oxydés, intensément PAS-positives. La présence de ces formations PAS-positives a pu être retrouvée par GIROD (1963) dans les cellules LH de l'hypophyse du Singe.

Comme on le voit, ces éléments diffèrent notablement des cellules LH des animaux de laboratoire, cependant chez une espèce de Primates au moins (*Galago senegalensis*), HERLANT a pu montrer que les cellules LH, très peu chromophiles, s'apparentent étroitement aux cellules γ humaines.

f) LES CELLULES β DE L'HYPOPHYSE HUMAINE.

A propos de l'étude des cellules « basophiles » de l'hypophyse humaine, se pose le problème, non résolu à l'heure actuelle, de l'origine de la FSH et des MSH (*).

Si l'on avait attribué, il y a déjà longtemps, un pouvoir gonadotrope aux cellules « basophiles » de l'hypophyse humaine, de récents travaux peuvent faire douter de cette conception.

MORRIS et coll. (1956) ont émis l'hypothèse de la sécrétion « d'interméline » par les cellules δ (gonadropes de la terminologie anglo-saxonne) de l'hypophyse. Chez les animaux de laboratoire, on admet généralement que la MSH tire son origine de la pars intermédia de l'adénohypophyse, et l'on sait que cette fraction de la glande est extrêmement réduite chez l'Homme.

Récemment, HERLANT et coll. (1964) ont montré que dans certaines conditions de culture d'hypophyses fœtales humaines, il existait un certain parallélisme entre le taux de MSH et le développement des cellules β , éléments équivalents chez l'Hom-

(4) La MSH ou Melanocyte-Stimulating-Hormone, dont on connaît les types α -MSH et β -MSH, est l'hormone de dispersion du pigment des mélanocytes.

me aux cellules gonadotropes FSH des animaux de laboratoire.

Il est certain, cependant, que ces éléments, qui existent chez *l'enfant* avant la puberté, diminuent de façon importante au cours de la *grossesse*, et s'hyperplasient au moment de la *ménopause* parallèlement à l'évolution des taux de FSH.

Le type β n'est-il pas un élément gonadotrope dans l'espèce humaine ? A cette question, il n'est pas possible de répondre non dans l'état actuel de nos connaissances, et on doit parler de gonadotropes FSH pour ce type cellulaire qui suit une évolution, comme nous venons de l'écrire plus haut, parallèle à celle de l'excrétion d'hormone folliculo-stimulante, du moins chez la Femme.

Les auteurs *anglo-saxons* admettent l'existence de cellules gonadotropes FSH (= cellules δ de PURVES, EZRIN...). PURVES (1961) considère que parmi les cellules β , deux types peuvent être individualisés : les « blue β - cells » ou thyréotropes, et les « purple β - cells » ou « intermedin-secreting cells » qui sont affectées par la hyalinisation de CROOKE (1935) dans la maladie de CUSHING, à côté des gonadotropes FSH (ou cellules δ).

En somme on peut actuellement considérer que les cellules β représentent chez l'homme, la source de gonadostimuline FSH. et parler de cellules gonadotropes FSH. A côté de cela, il reste à démontrer l'origine de la MSH chez l'homme, dont on a dit qu'elle pourrait provenir de cellules gonadotropes, thyréotropes, peut-être même d'un type cellulaire particulier, en relation ou non avec les cellules de la pars intermédia.

— D'un point de vue morphologique :

Aisément reconnaissables après tétrachrome d'HERLANT, où elles prennent une teinte bleu foncé, avec de grosses granulations ; au PAS-orange G, après post-chromisation, elles se colorent en rouge brique. Au CLEVELAND-WOLFE, après post-chromisation, elles apparaissent en pourpre.

Elles se rangent volontiers en cordons massifs dans toute la portion centrale de la glande.

*
**

Ainsi, après ce tour d'horizon rapide sur l'hypophyse humaine, on peut conclure qu'il existe, comme chez les animaux

de Laboratoire, six catégories chromophiles dont la signification fonctionnelle *paraît* superposable à celle démontrée chez des espèces animales très différentes (rongeurs...) ou voisines (Singes...), et ceci, malgré le petit nombre de documents inhérents à ce problème.

Des réserves doivent être cependant émises :

— tous les auteurs ne sont pas d'accord sur l'origine de l'hormone corticotrope, non seulement chez l'Homme, mais aussi chez des animaux de Laboratoire ;

— nous avons longuement exposé le problème de l'origine, chez l'Homme, de la FSH et des MSH, pour bien montrer que subsistent de nombreux points obscurs sur cette question, susceptibles d'être remaniés dans l'avenir.

VI. — CONCLUSIONS

Au terme de cette revue bibliographique rapide sur la cytologie de l'antéhypophyse, nous ne tirerons que des conclusions d'ordre général.

1) Il existe un contraste important entre le nombre des travaux effectués chez les animaux de Laboratoire, et le petit nombre d'observations valables sur l'hypophyse humaine, qui n'a guère été étudiée avec des techniques appropriées.

2) Il s'ensuit que, malgré les divergences existant entre les écoles de langues française et anglaise, on peut parler chez l'animal de Laboratoire de cellules somatotropes, corticotropes, thyrotropes, de cellules gonadotropes LH et FSH et de cellules à prolactine ; lorsqu'on essaie d'adapter cette terminologie fonctionnelle à l'hypophyse humaine, on se heurte à de grandes difficultés, à de nombreuses imprécisions et lacunes.

Il est à souhaiter, que dans un proche avenir, on puisse étudier les pièces d'origine humaine dans de meilleures conditions techniques, notamment celles que l'on peut obtenir après hypophysectomie chirurgicale, indiquée dans certaines affections.

Nous retrouverons ce problème à propos des adénomes hypophysaires, car même actuellement, on se contente trop de porter un diagnostic d'adénome « chromophobe » sur des pièces fixées au Bouin ordinaire et colorées à l'hémalum-éosine-safran.

CHAPITRE DEUXIEME

RECHERCHES PERSONNELLES CHEZ LE HAMSTER DORÉ

I. Introduction

II. Matériel et méthodes

III. Les résultats

1° L'aspect des types cellulaires de l'antéhypophyse
du Hamster doré après coloration

2° L'identification fonctionnelle des types cellulaires
de l'antéhypophyse du Hamster doré

IV. Conclusion

Tableau synoptique

I. — INTRODUCTION

La cytologie du lobe antérieur de l'hypophyse du Hamster doré, dont nous avons entrepris l'étude il y a plus de deux ans, sous la direction et en collaboration avec notre Maître, le Professeur Agrégé C. GIROD, et en collaboration avec le Docteur P. DUBOIS en ce qui concerne la partie ultrastructurale, n'avait guère été étudiée pour l'ensemble de ses types cellulaires.

En effet, si quelques auteurs avaient mentionné il y a de nombreuses années, en utilisant des méthodes trichromiques, la présence de cellules chromophobes, chromophiles acidophiles et basophiles [VASQUEZ LOPEZ (1944) ; KONEFF et coll. (1946) ; HANKE et CHARIPPER (1946-1948) ; KROL (1949) ; HANKE (1950) ; KNIGGE (1954) ; SPAGNOLI et CHARIPPER (1955)], des travaux plus récents [UKEI (1956) ; SERBER (1958-1961) ; THOMPSON (1959-1960) ; RACADOT (1959-1960)], d'auteurs utilisant des techniques de colorations plus adaptées, ont abouti à une meilleure connaissance de cette cytologie ; RACADOT (1964) en particulier, appliquant la méthode tétrachrome d'HERLANT au bleu d'alizarine acide a pu mettre en évidence l'évolution saisonnière des cellules gonadotropes de l'antéhypophyse du Hamster doré.

Le fait qu'à notre connaissance, aucune analyse histophysiologique portant sur tous les types cellulaires chromophiles antéhypophysaires n'ait été effectuée chez cette espèce, nous a engagé à entreprendre cette étude à la fois en microscopie optique et en microscopie électronique. Les résultats, ici regroupés, ont fait l'objet de plusieurs communications, dont nous avons déjà indiqué les références au début de ce travail.

II. — MATERIEL ET METHODES

1° Le matériel

Cette étude porte sur 150 Hamsters dorés qui se répartissent de la manière suivante :

— animaux mâles : 72

— animaux femelles : 78

a) Dans certaines CONDITIONS PHYSIOLOGIQUES, nous avons examiné l'hypophyse des animaux suivants :

— animaux nouveau-nés et impubères :

10 femelles

6 mâles

— témoins mâles d'expérimentation sacrifiés à différentes périodes de l'année : 44 animaux ;

— témoins femelles sacrifiés aux différentes phases du cycle génital : 31 animaux ;

— femelles gestantes : 5 animaux ;

— femelles lactantes : 8 animaux ;

soit au total : 43 mâles et 45 femelles.

b) d'autres ont été soumis à des TRAITEMENTS CHIRURGICAUX :

— épiphysectomie : 7 animaux mâles ;

— castration :

1 mâle (sacrifié 5 mois après)

1 femelle (sacrifiée 5 mois après)

4 femelles (sacrifiées 6 semaines après)

— hystérectomie : 1 femelle (sacrifiée 1 an après).

c) Le troisième groupe d'animaux a permis l'étude de l'hypophyse soumise à des ACTIONS PHARMACOLOGIQUES. Les différentes

drogues utilisées ont été injectées quotidiennement par voie sous-cutanée.

— La métopirone (5) (SU-4'885) a été administrée à 16 animaux (6 femelles et 10 mâles) à des doses de 30 mg par jour, réparties en 3 injections dans la journée, et pendant 8 jours. Quatre de ces animaux mâles ont reçu en même temps, les trois derniers jours, 1 mg d'acétate de dexaméthasone en injections.

— La thyroxine (5) à 10 animaux (8 mâles et 2 femelles) à la dose quotidienne de 75 μ g, pendant 21 jours.

— Le benzylthiouracile (5) à 6 mâles, à raison de 2 mg par injection et par jour, pendant 21 jours.

Tous les animaux expérimentés étaient des adultes jeunes de plus de deux mois et de moins d'un an.

Les drogues administrées ont été injectées par voie sous-cutanée, sous la peau de l'abdomen de l'animal, et dosées à l'aide d'une seringue à insuline.

2° Prélèvements, fixation, techniques de coloration

a) EN MICROSCOPIE OPTIQUE.

Les animaux ont été sacrifiés par décapitation, l'hypophyse rapidement disséquée a été fixée au mélange de Bouin-Hollande-sublimé pendant 6 jours. Ont été systématiquement prélevés : le tractus génital mâle ou femelle, les surrénales (dont une fixée au formol à 10 %), la thyroïde et l'hypothalamus, et fixés de la même manière au B.H.S.

Les pièces ont subi, après fixation, un lavage à l'eau courante afin d'éliminer le fixateur en excès, une déshydratation à l'alcool éthylique suivie de plusieurs bains de toluène, et une inclusion en paraffine. Les hypophyses ont été coupées en série à 3 et 4 microns d'épaisseur, ce qui nous a permis d'examiner entre 10 et 20 lames pour chaque hypophyse.

Les testicules, le tractus génital mâle et femelle (exception faite des ovaires qui ont été, pour certains, coupés en série), la

(5) Les différents produits utilisés (SU-4'885 Ciba, Soludécadron Delagrangé, Thyroxine Roche, Benzylthiouracile Théraplix, Hormones sexuelles Roussel) ont été gracieusement fournis par les Laboratoires Pharmaceutiques ; nous les prions d'accepter nos bien sincères remerciements.

thyroïde, ont été coupés à 5 microns d'épaisseur et colorés soit au trichrome de MASSON (hématoxyline de REGAUD - fuchsine acide - ponceau de xylidine - vert lumière, ou bleu d'aniline), soit à l'hématoxyline de REGAUD - érythrosine - safran alcoolique, soit traités par la réaction du PAS. Dans ce travail, nous ne ferons pas état des modifications cytologiques de l'hypothalamus de ces animaux ; nous ne décrirons donc pas les méthodes d'étude appliquées à ce matériel.

1) *Les techniques de coloration employées pour l'hypophyse ont été les suivantes :*

— Méthode tétrachrome d'HERLANT (6), à l'érythrosine - mélange de Mallory II - bleu d'alizarine acide ; dans la quasi totalité de nos colorations, nous avons appliqué cette méthode telle que RACADOT en a préconisé l'emploi (utilisation d'érythrosine à pH 6,2 ; différenciation par alcools-phosphomolybdiques) (7).

— Technique de la fuchsine paraldéhyde préparée selon GABE (8) avec contre-coloration au mélange de HALMI (vert lumière - orange G en solution phosphotungstique).

2) *A ces mêmes pièces ont été appliquées les réactions histo-chimiques suivantes :*

— réaction du PAS, avec ou non coloration des noyaux par le glychémalun de MAYER et contre-coloration par l'orange G phosphotungstique ;

— réaction du bleu Alcian à pH 0,2 et pH 3, associé ou non à la réaction du PAS et contre-coloré ou non par l'orange G.

Les lames, après déshydratation et éclaircissement au toluène, ont été montées au D.P.X. (distrène, phtalate de butyle, xylène).

L'étude en a été faite à l'objectif à immersion et les photographies ont été effectuées sur un Orthomat Leitz.

b) POUR LA MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE.

(En collaboration avec le Docteur P. DUBOIS) (9).

(6) Cf. référence n° 248.

(7) Cf. référence n° 416.

(8) Cf. référence n° 153.

(9) Nous tenons ici à remercier Mlle B. DUPUIS, aide-biologiste au C.N.R.S., pour son excellente collaboration technique.

Des petits fragments du lobe antérieur ont été très rapidement prélevés, fixés pendant 1 h. 30 au tétroxyde d'osmium à 1 % tamponné selon MILLONIG, inclus à l'araldite, coupés à l'ultra-microtome type PORTER-BLUM à couteaux de verre.

Les coupes ainsi réalisées, ont été traitées sur grilles, quelques fois par l'acide phosphotungstique ou par l'acétate d'uranyle, le plus souvent par la méthode de REYNOLDS au citrate de plomb, seul ou associé à l'acétate d'uranyle.

Les grilles ont été examinées sur un microscope JEM-T 6.

Notes sur quelques points de technique en microscopie optique.

1) La caractérisation d'un type cellulaire de l'hypophyse antérieure, dans les conditions physiologiques ou expérimentales, ne peut se faire sur une seule technique de coloration, même lorsqu'il s'agit du tétrachrome d'HERLANT.

Il est nécessaire d'examiner l'aspect tinctorial des cellules considérées parallèlement à leurs caractères histochimiques au PAS et au bleu Alcian.

2) Les techniques histochimiques utilisées sont fondamentales ; nous avons vu que le PAS seul est à la base de la classification des cellules préhypophysaires en cellules muqueuses PAS-positives et cellules séreuses PAS-négatives ; ces techniques, qui ne montrent jamais tous les types chromophiles à la fois, sont sélectives. Ainsi, le PAS réagit, en général, avec les cellules thyroïdiques et gonadotroques seules ; le bleu Alcian met en évidence ces mêmes types à pH 3, mais à pH 0,2, il ne colore que les thyroïdiques. Combiné au PAS, il permet de différencier les gonadotroques des thyroïdiques.

Avec les précautions habituelles et minutieuses de l'histochimie, PAS et bleu Alcian réussissent convenablement.

3) Le tétrachrome d'HERLANT, par contre, s'il est difficile à réussir, met en évidence sur la même lame, tous les types cellulaires de l'hypophyse par des différences d'affinités tinctoriales.

Cette technique, comportant des déplacements sélectifs de colorants, ainsi qu'une différenciation minutieuse, donne des résultats variables d'une pièce à l'autre (tenant aux facteurs physico-chimiques de la fixation), d'un jour à l'autre (tempé-

rature... état hygrométrique...), d'un opérateur à l'autre, et bien sûr d'un animal à l'autre ; il est nécessaire d'adapter la technique à chaque espèce animale, voire même à chaque animal considéré.

Par ailleurs, fait fondamental, n'importe quelle marque du même colorant ne convient pas toujours, aussi bien pour l'érythrosine qu'à plus forte raison pour l'orange G et surtout le bleu d'alizarine acide (10). Quoi qu'il en soit, les résultats obtenus sur l'hypophyse du Hamster se sont avérés bons et démonstratifs.

Pour chaque hypophyse, une lame sur deux a été colorée par le tétrachrome d'HERLANT, le reste essentiellement par le bleu Alcian - PAS à pH 3 ; quelques lames, dans la portion ventrale de la glande ont été réservées pour le bleu Alcian - PAS à pH 0,2 et la fuchsine - paraldéhyde - mélange de HALMI ; enfin une ou deux lames par hypophyse ont été colorées par le PAS-Orange G.

(10) Nous avons utilisé l'Erythrosine R.A.L. 239 à pH 6,2 (tampon acéto-âcétique), l'Orange G GEIGY, le bleu d'Alizarine BB de GURR.

III. — LES RESULTATS

L'étude de l'antéhypophyse du Hamster doré, grâce aux différentes techniques de coloration et aux réactions histochemiques citées plus haut, nous a permis de distinguer six types chromophiles, présentant des modifications cytologiques, physiologiques ou induites par l'expérimentation.

Nous classerons ces cellules, dans un premier temps, selon leurs affinités tinctoriales à la méthode au tétrachrome d'HERLANT, et selon les données de l'histochemie.

Dans un deuxième temps, nous essaierons de rattacher, grâce à la méthode expérimentale, la sécrétion des stimulines hypophysaires à tel ou tel type cellulaire, abordant ainsi une nomenclature, une conception fonctionnelle de la cytologie antéhypophysaire.

1° L'aspect des types cellulaires de l'antéhypophyse du Hamster doré après coloration

a) Les données du tétrachrome d'Herlant

L'application de la technique à l'érythrosine - mélange de Mallory II - bleu d'alizarine acide du Professeur M. HERLANT, nous a permis de distinguer six types chromophiles dans l'hypophyse antérieure du Hamster doré, en plus de nombreuses cellules indifférenciées (petites cellules à gros rapport nucléoplasmatique) et chromophobes dégranulées (grandes cellules à gros noyau et protoplasme volumineux hyperclair) qui peuvent se répartir selon leurs affinités tinctoriales en trois groupes :

1) UN PREMIER GROUPE EST CELUI DES « ACIDOPHILES » DES CLASSIQUES.

Ce groupe, hétérogène, comporte trois sortes d'éléments :

- des cellules à grosses granulations orangeophiles, type α ,
- des cellules à très grosses granulations érythrosinophiles, type η ,
- enfin des cellules à très fines granulations érythrosinophiles, ou cellules ϵ , parfois sur un fond légèrement bleuté.

2) UN DEUXIÈME GROUPE EST CELUI DES « BASOPHILES » DES CLASSIQUES.

Il est formé de deux sortes d'éléments :

— de cellules se colorant fortement par le bleu d'aniline dans les conditions normales, assez peu nombreuses, et dont les granulations sont relativement grosses ;

— de cellules plus grandes, de formes plus arrondies, volontiers globuleuses, et qui prennent le bleu d'aniline avec beaucoup moins d'intensité. Elles se reconnaissent aisément du type précédent ; elles se rencontrent dans la portion médiane de la glande et sont beaucoup plus nombreuses.

3) UN TROISIÈME GROUPE est formé d'une catégorie cellulaire qui n'existe qu'en certaines circonstances de la vie génitale de ces animaux et qui présente une coloration rouge lilas, parfois même violette au tétrachrome d'HERLANT ; ce type pouvant être facilement confondu avec certaines cellules du premier groupe, s'en distingue malgré tout par un cytoplasme relativement homogène.

b) Les données histochimiques

1) LA FUCHSINE PARALDÉHYDE - MÉLANGE DE HALMI, nous a montré la présence de deux groupes d'éléments :

— une premier groupe, constitué de *cellules se colorant par la fuchsine paraldéhyde*, est formé de deux types cellulaires :

- des petites cellules, peu nombreuses et intensément colorées en violet, d'une part,

- de grandes cellules dont la teinte est le résultat d'une affinité modérée pour la fuchsine paraldéhyde et le vert lumière, d'autre part ;

— le second groupe correspond aux *cellules non colorables par la fuchsine paraldéhyde* :

- certaines, très nombreuses, sont fortement orangeophiles ;

- d'autres, plus rares, prennent à la fois l'orange G et le vert lumière.

2) LE PAS-ORANGE G.

Là encore, deux types d'éléments peuvent être mis en évidence :

— *des cellules PAS-positives* que l'on peut subdiviser en trois types, parfois quatre :

- peu nombreux sont des éléments intensément PAS-positifs à grosses granulations et fréquemment vacuolisés,

- à côté de grandes cellules faiblement PAS-positives à granulations pâles ;

- enfin, rares sont des éléments de petite taille, aux formes angulaires, intensément PAS-positifs et dont le cytoplasme est d'apparence homogène. Ces cellules prennent un peu l'orange G, qui leur confère une teinte non plus violette comme aux types précédents, mais rouge.

- un quatrième type, inconstant, se montre rose très pâle au PAS ; par contre, il est intensément orangeophile. Il se distingue du groupe précédent par la présence de volumineuses granulations.

— *des cellules non PAS-positives*, parmi lesquelles on peut ranger le type précédent, et se colorant par l'orange G : deux types distincts y sont visibles :

- une catégorie cellulaire, de teinte jaune citron, toujours présente et en nombre important ;

- par opposition, cette catégorie inconstante de teinte orange avec de volumineuses granulations, type 4 des cellules PAS-positives.

3) LE BLEU ALCIAN - PAS.

— *Pratiqué à pH 0,2 :*

Il met en évidence un type franchement bleu Alcian positif, alors que deux catégories cellulaires sont PAS-positives, et inconstamment une quatrième, colorée en rose pâle.

— *Pratiqué à pH 3.*

Trois catégories d'éléments ressortent nettement :

- la première est constituée par de rares cellules, intensément colorées en bleu, avec de grosses granulations ;
- la seconde prend une teinte violacée, réagissant à des degrés divers à la fois au PAS et au bleu Alcian ;
- la troisième enfin, apparaît franchement PAS-positive, ne réagissant pas au bleu Alcian ;
- inconstamment, on retrouve un quatrième type rose pâle.

Par la méthode histophysiologique, nous avons pu préciser la signification fonctionnelle de chacun de ces types cellulaires ; c'est la raison pour laquelle nous adopterons dans ce travail la terminologie fonctionnelle, qui répond à un besoin de plus en plus important de simplification de la dénomination des cellules antéhypophysaires.

Nos expériences nous permettent d'affirmer l'existence chez le Hamster doré, de cellules somatotropes, corticotropes, thyroïdiques et gonadotropes.

2° L'identification fonctionnelle des types cellulaires de l'antéhypophyse du Hamster doré

a) Les cellules somatotropes

1) CIRCONSTANCES D'OBSERVATION.

Ce type constamment retrouvé dans toutes les hypophyses examinées s'y rencontre en abondance quelles que soient les conditions physiologiques ou expérimentales envisagées. Il existe déjà *à la naissance*, constituant le seul type facilement

indentifiable, en proportion relativement faible au sein d'un parenchyme formé de cellules indifférenciées ; parfois des mitoses peuvent s'y rencontrer ; il est caractérisé à cette période de la vie par l'importance de la taille du noyau par rapport au cytoplasme qui est réduit à une simple couronne périnucléaire ; la charge granulaire y est relativement faible. Leur nombre, le volume du cytoplasme, leur charge granulaire augmentent progressivement et rapidement, pour atteindre, à la troisième semaine, l'aspect caractéristique de ces cellules chez l'adulte, en même temps que se différencient les cellules gonadotropes FSH d'abord, puis LH ensuite.

Chez l'animal adulte, il n'offre guère de modifications si ce n'est une dégranulation transitoire chez les animaux castrés et dans d'autres conditions expérimentales diverses. La proportion de ces différents éléments semble réduite chez les femelles en gestation et en lactation : dégranulation prononcée ou réduction réelle ? Il semble malaisé de conclure.

Malgré cela, les variations de ce type cellulaire sont relativement faibles.

Cet ensemble de faits, ainsi que la similitude d'aspect en microscopie optique et électronique entre ces éléments et leurs homologues chez tous les Mammifères, nous autorisent à considérer ce type cellulaire comme à l'origine de l'hormone somatotrope.

2) CARACTÈRES CYTOLOGIQUES EN MICROSCOPIE OPTIQUE.

Topographiquement, ces cellules se rencontrent dans la totalité de la glande, avec cependant une nette prédominance dans les régions superficielles. Dispersées en général, elles peuvent cependant se réunir en petits amas de trois ou quatre cellules en bordure d'un capillaire, et, nous l'avons noté dans l'hypophyse d'une femelle hystérectomisée depuis un an, constituer de véritables formations adénomateuses.

La méthode tétrachrome d'HERLANT et RACADOT met en évidence dans leur cytoplasme la présence de granulations, bien visibles, d'assez grandes dimensions, qui se colorent électivement en jaune orangé ; en fait, la charge granulaire, variable d'une cellule à l'autre, rend compte des différences d'affinités tinctoriales observées : certaines cellules se colorant en jaune citron, présentent une charge granulaire assez faible, ce qui

pourrait correspondre à une image d'excrétion granulaire, alors que d'autres, sur la même coupe, paraissent avoir une charge granulaire plus accentuée, se colorant en jaune orangé, phase de stockage vraisemblable.

Dans leur cytoplasme se rencontre fréquemment une petite image légèrement basophile, arrondie, juxtanucléaire, image négative de l'appareil de GOLGI ou « flaque juxtanucléaire » qui correspond à la macula de ROMEIS (1940).

Ces cellules ne réagissent ni au PAS, ni au bleu Alcian quel que soit le pH ; elles ne prennent pas non plus la fuchsine paraldéhyde. Par contre, dans ces techniques, la contre-coloration à l'orange G en solution aqueuse ou phosphotungstique les colore en jaune citron. Le mélange de HALMI employé dans la méthode de GABE-HALMI leur confère une teinte orangée.

Par les méthodes trichromiques habituelles, rappelons que ces cellules sont éosinophiles, fuchsinophiles...

3) ULTRASTRUCTURE DES CELLULES SOMATOTROPES.

Au microscope électronique, ces cellules sont aisément repérables : elles possèdent en effet des *granulations* sphériques, dont la densité, quelque peu variable avec les techniques de « coloration » utilisées, s'avère relativement importante ; leur taille est comprise entre 200 et 350 m μ de diamètre ; il existe cependant dans ces éléments des granulations beaucoup plus fines, en petit nombre, que nous pensons devoir rattacher à des effets de coupes tangentielles.

On retrouve dans ces cellules les organites cytoplasmiques habituels :

- *l'appareil de GOLGI* avec ses saccules, vacuoles et vésicules et substance amorphe ; il est plus ou moins développé d'une cellule à l'autre ;

- *l'ergastoplasme*, sous forme de sacs ou de systèmes membranaires tapissés de ribosomes, y paraît généralement peu développé.

- Enfin on peut y rencontrer du *reticulum endoplasmique*, et des *ribosomes* libres.

On peut y observer des images d'extrusion granulaire et des figures de formation de granulations dans la zone de GOLGI, attestant l'aspect fonctionnel de ces cellules.



PLANCHE I. — *Fragment de cellule somatotrope. Le haut de la figure est occupé par le noyau. Remarquer dans le cytoplasme (moitié inférieure de la figure) les granulations, denses, homogènes, de taille variable, l'appareil de GOLGI (G.), les sacs ergastoplasmiques (E.) plus ou moins dilatés, les mitochondries typiques et des ribosomes libres. (G : $\times 13.700$).*

Nous avons commencé par l'étude des cellules somatotropes chez le Hamster, en fait, nous n'avons pas d'arguments expérimentaux qui nous permettent de rattacher à ce type cellulaire ainsi caractérisé la sécrétion d'hormone somatotrope. Seuls les arguments d'élimination (arguments négatifs qui montrent que ce type n'est pas responsable de la sécrétion des autres stimulines hypophysaires), les notions quantitatives et d'analogie avec les autres Mammifères et l'Homme nous ont conduits à cette dénomination fonctionnelle.

b) Les cellules corticotropes

1) CIRCONSTANCES D'APPARITION.

On sait que l'identification des cellules corticotropes, relativement récente, est l'objet de discussions. Dans un récent mémoire (1964), le Professeur Agrégé GIROD a donné une revue bibliographique de cette question. Il est difficile, sinon impossible de mettre ce type en évidence sans avoir recours à l'expérimentation. A cette fin, nous avons utilisé la *métopirone*, qui, on le sait, bloquant la 11 β -hydroxylation, aboutit à une hypertrophie marquée de la surrénale consécutive à la rupture d'un « feed-back » hypophyso-surrénalien et à une hypersécrétion réflexe d'hormone corticotrope antéhypophysaire. Cette hyperplasie bilatérale des surrénales, a été obtenue chez le Hamster doré et nous a conduits à mettre en évidence, dans l'antéhypophyse de cet animal, la présence d'un élément hyperactif en hyperplasie, vidé de ses granulations spécifiques.

L'administration de *dexaméthasone* (11) à certains de ces animaux sous métopirone, nous a permis d'observer, aussi bien au microscope optique qu'au microscope électronique, la regrainulation d'une catégorie d'éléments distincts de tous les autres types cytologiques de la glande.

En particulier, les cellules thyroïotropes ne paraissent pas activées sous métopirone, l'aspect des vésicules thyroïdiennes étant superposable à celui des animaux témoins (12).

(11) La dexaméthasone est considérée comme un excellent facteur de blocage de l'excrétion de l'ACTH.

(12) GIROD C. et CURÉ M. — A propos de l'influence de la métopirone sur l'histologie des vésicules thyroïdiennes ; recherches chez le Hamster doré. *C.R. Soc. Biol.*, 1965, 159, 2, 375-377.

Les éléments ainsi caractérisés par cette méthode expérimentale, ont pu être retrouvés dans les hypophyses des autres animaux, aussi bien en microscopie optique qu'électronique, sans cependant que leurs modifications fonctionnelles aient pu être facilement constatées.

2) CARACTÈRES CYTOLOGIQUES EN MICROSCOPIE OPTIQUE.

Topographiquement, on les rencontre de façon préférentielle dans la portion antérieure de la moitié ventrale de la glande.

Au tétrachrome d'HERLANT et dans les conditions normales, elles apparaissent comme des éléments de taille moyenne par rapport aux autres types cellulaires ; leur cytoplasme, faiblement bleuté, est bourré de fines granulations érythrosinophiles, dont la taille très inférieure à celle des somatotropes, se situe à la limite de résolution du microscope optique. Ces granulations ne sont pas PAS positives, et ne peuvent être mises en évidence ni par le bleu Alcian, ni par la fuchsine paral-déhyde.

Sous traitement à la *métopirone*, ces cellules s'hypertrophient et s'hyperplasient ; leur cytoplasme devient globuleux et se dégranulise, à tel point que bon nombre d'entre elles deviennent chromophobes et méritent le nom de cellules dégranulées. Cependant, il persiste encore dans la plupart des cas, une fine bordure granulaire marginée le long de la membrane plasmique, image caractéristique d'excrétion granulaire.

La *dexaméthasone*, associée à la *métopirone*, aboutit à un type cellulaire qui, conservant l'hypertrophie induite par le SU-4'885, présente une charge granulaire beaucoup plus importante (13) ; cette association pharmacologique s'avère excellente pour la mise en évidence de ce type.

3) ULTRASTRUCTURE DES CELLULES CORTICOTROPES.

Le microscope électronique nous a permis d'individualiser ce type de façon certaine, sur un ensemble de caractères ultra-structuraux remarquables. Ces cellules ont pu être observées

(13) De telles images ont été observées par le Professeur Agrégé GIRON dans l'antéhypophyse du Singe *Macacus irus* également traité par l'association métopirone-dexaméthasone ; c'est ce qui l'a conduit à écrire qu'il s'agissait, pour employer une expression imagée, de « cellules basophiles à granulations acidophiles » ; cet aspect existe donc aussi chez le Hamster doré.

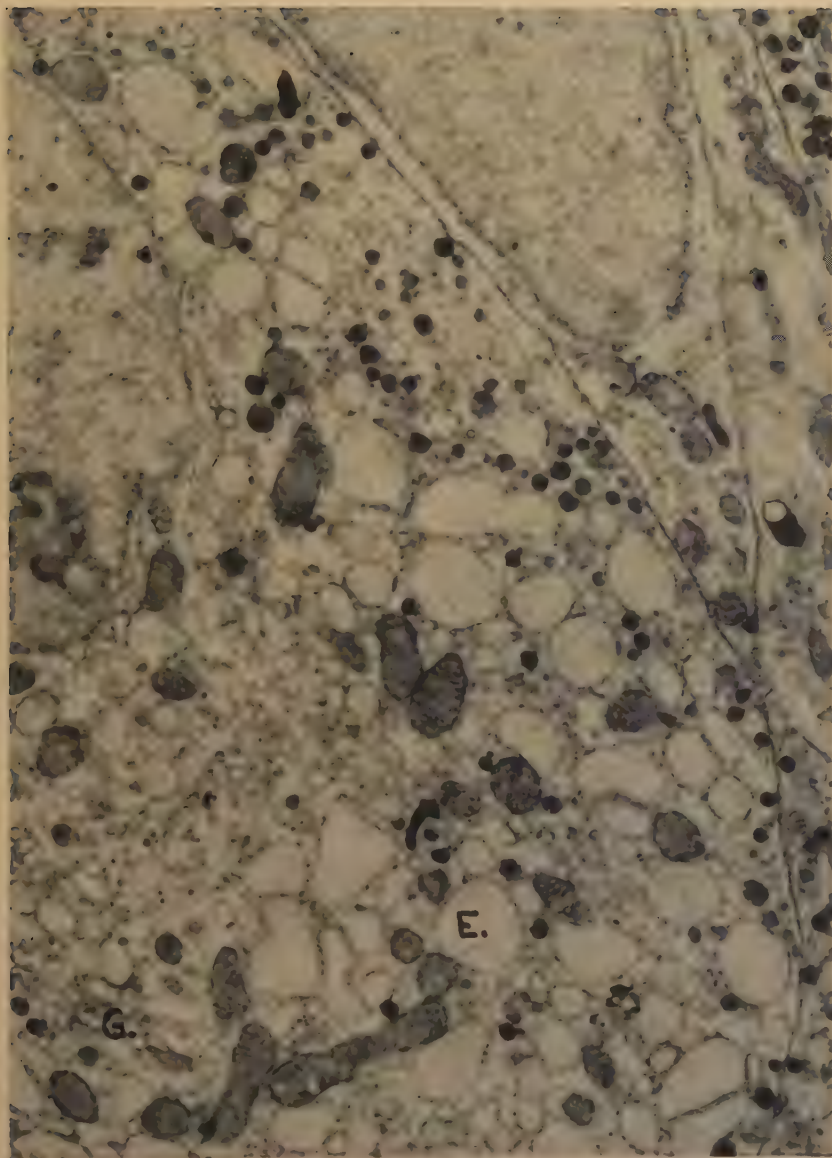


PLANCHE II. — *Fragment de cellule corticotrope* d'un animal traité par l'association Metopirone - Dexaméthasone (partie gauche de la figure). Remarquer : les *fines granulations* , de densité variable, en nombre relativement important et réparties dans tout le cytoplasme, le développement de l' *appareil de Golgi* (G.), la dilatation des *sacs ergastoplasmiques* (E.), la présence de nombreuses *mitochondries* de petite taille. (G : $\times 11.200$).

dans des conditions physiologiques normales et sous métopirone et dexaméthasone :

— *leurs granulations*, denses, homogènes, sont de petite taille, comprise entre 100 et 200 m μ . Dans les conditions normales, la charge granulaire, variable d'une cellule à l'autre, est en général relativement importante. Chez les Hamsters traités à la métopirone on observe de façon frappante, une dégranulation massive et une margination des granulations qui prennent une disposition périphérique.

Après traitement mixte métopirone - dexaméthasone, on observe une abondante charge granulaire de ces cellules, la taille de certaines granulations pouvant atteindre 250 à 350 m μ ;

— *les mitochondries*, plus ou moins allongées, présentent des crêtes transversales espacées bien individualisées ;

— *l'ergastoplasme*, assez développé, est formé essentiellement de sacs courts, apparaissant plutôt comme des vacuoles tapissées de grains de PALADE. Il semble beaucoup plus développé chez les animaux ayant reçu à la fois métopirone et dexaméthasone ;

— *des ribosomes* libres, parfois groupés en petits amas, se rencontrent en plus ou moins grande abondance dans le hyaloplasme ;

— *l'appareil de Golgi*, très développé chez les animaux sous métopirone seule, présente les constituants ultrastructuraux caractéristiques de cette formation.

En conclusion, les facteurs agissant spécifiquement sur l'axe hypophyso-surrénalien (un inhibiteur de la corticostéroïdogénèse, le SU-4'885, et la dexaméthasone, bloquant l'excrétion d'ACTH) utilisés chez le Hamster doré, permettent de mettre en évidence des modifications spécifiques d'un type cellulaire particulier de l'antéhypophyse, qui par ses caractères cytologiques et ultrastructuraux s'apparente aux éléments décrits par les auteurs de langue française aussi bien chez les Mammifères (rongeurs, carnivores, herbivores, singes) que chez l'Homme.

Tous ces faits nous conduisent à voir dans ce type la source de l'hormone corticotrope, les autres types cellulaires ne présentant pas de modifications, en particulier en ce qui concerne les éléments thyroïdiques.

c) Les cellules à Prolactine

1) CIRCONSTANCES D'APPARITION.

Les modifications de ce type cellulaire sont *liées à la vie génitale* du Hamster femelle ; elles font partie, d'un point de vue fonctionnel, du groupe des cellules gonadotropes anté-hypophysaires. On les trouve normalement dans les hypophyses de ces animaux, mais avec une nette prédominance dans la phase post-ovulatoire du cycle. Lorsque l'ovulation est suivie de gestation, on assiste à une prolifération extraordinaire de ces éléments, parallèlement à une hypertrophie marquée de la glande, aboutissant en fin de gestation à une hypophyse « érythrosinophile » ne laissant que peu de place aux autres types cellulaires ; les rapports normaux de ces différents types montrent alors une inversion caractéristique qui fait que le pourcentage des cellules chromophobes devient extrêmement réduit, près des 80 % de la glande étant formés de cellules à prolactine.

— *Au cours de la lactation*, elles présentent des modifications parallèles aux tétées : chez les mères sacrifiées après la tétée, on assiste à une vidange quasi-complète de leurs granulations ; inversement, si l'on sépare les petits de la mère, la charge granulaire se reconstitue dans les heures qui suivent. Tous ces faits indiquent des relations étroites entre le phénomène de lactation et l'aspect cytologique de ces cellules.

L'étude morphologique et ultrastructurale dont les résultats sont indiqués plus loin, concerne des femelles sacrifiées au 6^e jour de la lactation, soit après la tétée (épreuve de décharge granulaire), lorsque les petits ont été préalablement séparés de leur mère pendant 7 à 10 heures, puis remis (les nouveau-nés têtent alors avidement), soit après plusieurs heures de séparation de la mère de ses petits (épreuve de charge).

— *Ces cellules existent également chez le mâle* où elles sont beaucoup plus rares que chez la femelle, plus petites, et ne présentent pas spontanément de signes d'hyperactivité.

— *L'hyperplasie de ce type cellulaire* peut être obtenue *expérimentalement* dans les deux sexes chez cette espèce, dans des conditions très diverses.

Nous avons rencontré ces éléments en abondance chez le Hamster mâle castré ou épiphysectomisé, traité par l'œstradiol ou la métopirone ; chez la femelle, l'œstradiol et la métopirone aboutissent à des hyperplasies considérables, l'hypophyse prenant alors l'aspect caractéristique de la lactation. L'hystérectomie nous a donné, à long terme (un an), des résultats similaires avec, nous l'avons vu, l'hyperplasie associée des cellules somatotropes, prenant des dispositions pseudo-adénomateuses.

Nous avons de même noté une augmentation du nombre de ces cellules au cours de traitements à la thyroxine et aux anti-thyroïdiens.

L'ensemble de ces faits, qui sont à rapprocher d'observations analogues effectuées par le Professeur Agrégé C. GIROD chez le Singe, nous a conduits à émettre l'hypothèse suivante basée sur le fait que la prolactine est la seule hormone antéhypophysaire qui soit soumise à un contrôle par inhibition de la part de l'hypothalamus : « Nous nous demandons si toutes ces hormones ou ces drogues n'agissent pas au niveau des noyaux hypothalamiques contrôlant la sécrétion de prolactine par le « prolactin-inhibiting-factor » des Anglo-Saxons ; elles pourraient peut-être s'opposer à l'élaboration ou à la cession de ce facteur inhibiteur et l'hyperplasie des cellules antéhypophysaires *in situ* serait alors comparable à la prolifération caractéristique de ces mêmes cellules dans les cultures d'hypophyse » [GIROD et CURÉ (1965)].

2) CARACTÈRES CYTOLOGIQUES EN MICROSCOPIE OPTIQUE.

Dans des conditions normales, ces cellules se rencontrent préférentiellement au niveau de la portion antérieure de la glande. Lorsqu'il existe une hyperplasie naturelle ou expérimentale, on les retrouve dans toute la pars distalis chez la femelle ; chez le mâle, l'hyperplasie n'est jamais très marquée comme dans le cas de la femelle. De toutes façons, la disposition tubulo-alvéolaire, telle qu'elle a été décrite chez la Brebis [RACADOT (1963)] ou chez la Truie [BUGNON (1963)] ne se rencontre jamais chez le Hamster doré.

Histologiquement, elles se présentent sous forme d'éléments de taille un peu supérieure aux cellules somatotropes, à limites cytoplasmiques bien délimitées et d'aspect ovalaire chez l'animal normal. Dans certains cas, une disposition palissadique a

pu être retrouvée, sans que l'on puisse considérer ce fait comme caractéristique.

Leur cytoplasme présente fréquemment un fond légèrement basophile, entièrement bourré de volumineuses granulations érythrosinophiles au tétrachrome d'HERLANT.

Des aspects cytologiques un peu différents peuvent être décrits :

— *en début de gestation*, on voit apparaître des granulations érythrosinophiles au sein d'une multiplication d'éléments d'allure indifférenciée. Très rapidement, et avant même que la première semaine de gestation ne soit terminée, ils envahissent toute l'hypophyse, et prennent alors un aspect caractéristique ;

— *après la tétée*, ces éléments volumineux, hypertrophiés, laissent voir une diminution considérable des granulations ; certaines cellules montrent même l'image de margination granulaire, indice d'excrétion active. Dans ces cas, de même que durant la phase post-ovulatoire du cycle, une « flaque juxta-nucléaire basophile », image d'un appareil de GOLGI hyperfonctionnel, témoigne de leur activation.

Les cellules à prolactine apparaissent très tôt au cours de la vie chez cette espèce ; on peut déjà les mettre en évidence sur des hypophyses d'animaux de trois semaines.

Leurs autres caractères tinctoriaux sont les suivants : elles ne réagissent pas au bleu Alcian quel que soit le pH, ni ne prennent la fuchsine paraldéhyde. Au PAS cependant, elles prennent une teinte rose pâle, qu'il n'est pas possible de confondre avec celle des cellules gonadotropes ou thyroïdiques. La contre-coloration par l'orange G après le PAS, les colore en jaune-orangé, leur donnant un aspect « peau d'orange », par opposition aux cellules somatotropes qui sont colorées en jaune citron (aspect « peau de citron »). Aux colorations trichromiques habituelles, elles prennent l'éosine, la fuchsine acide, l'azocarmin, et il n'est pas possible de les distinguer des somatotropes.

Lorsque nous aurons enfin signalé que la taille des granulations, importante certes, nous semble très variable en microscopie optique, que par ailleurs, ces cellules sont parfois très difficiles à distinguer des gonadotropes LH par la méthode tétrachrome d'HERLANT, nous aurons ainsi passé en revue les

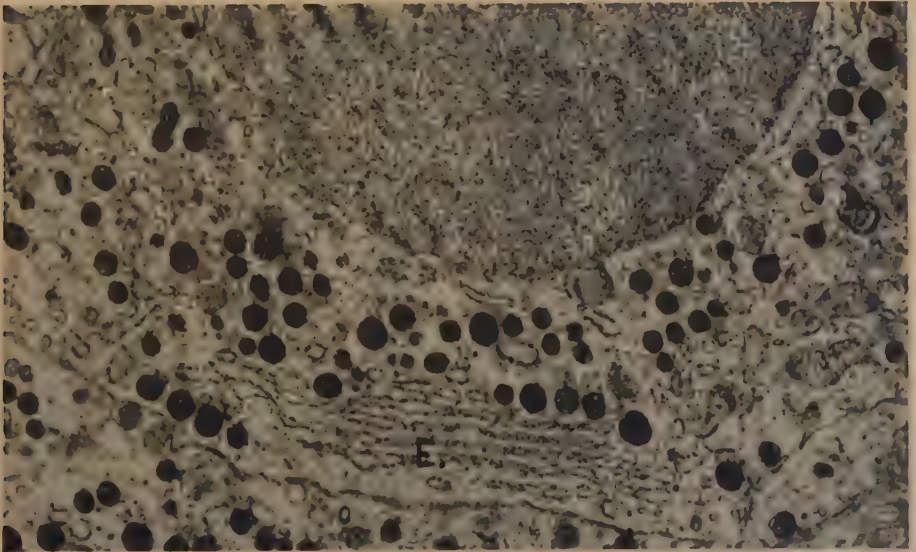
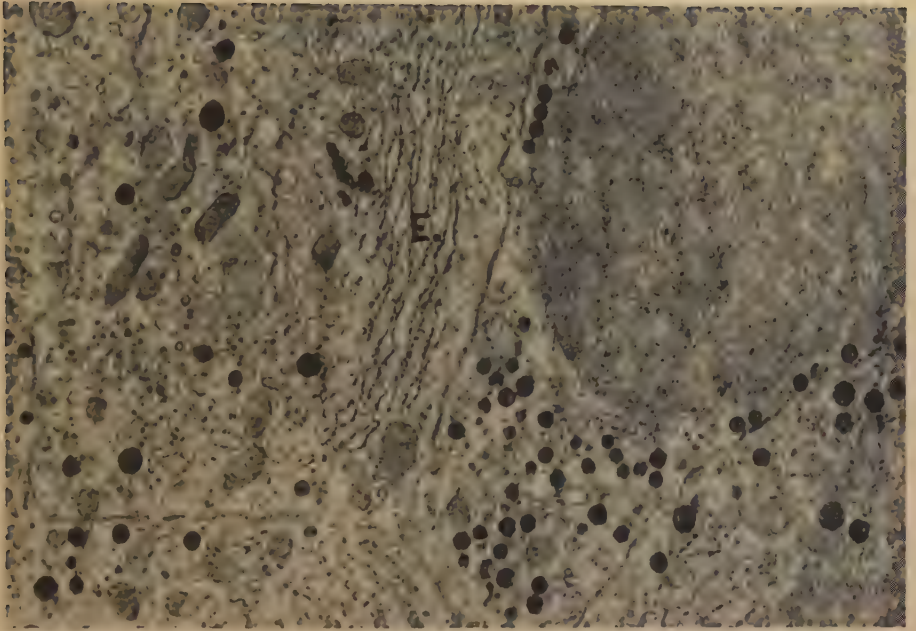


PLANCHE III. — *Fragments de cellules à Prolactine. Elles se reconnaissent par leurs grosses granulations, denses, homogènes, régulières, et la disposition en bandes parallèles des sacs ergastoplasmiques (E.). (G : $\times 11.200$).*

principaux caractères structuraux que présentent les cellules à prolactine du Hamster doré.

3) ULTRASTRUCTURE DES CELLULES A PROLACTINE.

De toutes les cellules antéhypophysaires, les cellules à prolactine sont celles qui présentent le plus grand polymorphisme des granulations.

— *Leurs granulations*, en effet, régulières, denses et homogènes, entourées de leur membrane propre, peuvent se présenter sous forme arrondie ou ovalaire, voire même allongée. Leurs dimensions, très variables, oscillent en moyenne entre 200 et 600 m μ , les plus grosses pouvant atteindre 900 m μ dans leur grand diamètre ; cette observation confirme l'impression que l'on a en microscopie optique de la grande variabilité de taille des granulations de ces éléments.

Le microscope électronique confirme aussi que ces granulations sont les plus grosses de toutes celles rencontrées dans les types cellulaires de la pars distalis de l'hypophyse du *Hamster doré*.

Chez les femelles sacrifiées après une tétée, on peut observer des images d'extrusion granulaire : ainsi voit-on une margination de la granulation entourée de sa membrane propre, puis son accolement à la membrane plasmique. Au temps suivant, se produit une sorte d'invagination de la membrane cellulaire, enveloppant la granulation dont on ne distingue pas la membrane. Enfin, la granulation semble disparaître dans l'espace capillaire périsinusoïdal.

— *L'ergastoplasme* présente un aspect caractéristique : il y est très développé (rendant compte de la teinte basophile du cytoplasme au tétrachrome d'HERLANT) et disposé sous forme de sacs aplatis en bandes parallèles, parfois fragmentés en vésicules à leur extrémité. Cet aspect particulièrement net dans les cellules en phase de vidange granulaire, réalise parfois des images en tourbillon.

— *Les autres organites cytoplasmiques* y sont présents : on note un appareil de GOLGI bien développé, zone dans laquelle la formation de granulations a pu être observée ; les mitochondries ont un aspect clair dû à l'espacement des crêtes.

En somme, physiologiquement, l'apparition et l'activation de ce type cellulaire sont, chez la femelle du Hamster, liées à sa vie génitale. Ces cellules en effet présentent une hyperplasie, modérée dans la phase post-ovulatoire du cycle, très importante en fin de gestation et en lactation ; par l'épreuve de lactation, nous avons pu en suivre les modifications attestant une relation étroite entre l'activité de cette catégorie cellulaire et le phénomène de lactation.

Tous ces faits nous autorisent à voir dans ce type cellulaire l'origine de la prolactine.

d) Les cellules gonadotropes FSH

1) CIRCONSTANCES D'APPARITION.

On peut les mettre en évidence de façon certaine, dès la fin de la troisième semaine de la vie chez ces animaux, précédant l'apparition des signes d'activité génitale.

Nous avons pu en suivre les modifications au cours de l'activité saisonnière chez le mâle intact ou épiphysectomisé, après castration, au cours de la gestation.

Chez les animaux *mâles*, on assiste à leur involution avec vacuolisation, parallèlement à une involution gonadique au cours de l'hiver. La reprise de la spermatogénèse s'accompagne d'une réapparition et d'une hypertrophie de ce type au printemps.

L'épiphysectomie, qui accélère la reprise de la spermatogénèse après l'involution hivernale, empêche la transformation vacuolaire de ces cellules.

Elles sont nettement hypertrophiées chez la *femelle* en gestation, paraissant beaucoup moins nombreuses.

La castration, aussi bien chez le mâle que chez la femelle, aboutit à des transformations particulièrement nettes et rapides: on assiste, dans les premières semaines suivant l'intervention, à une hypertrophie importante de ces cellules qui doublent de volume ; en même temps apparaît une *vacuolisation*, multiple dans un premier temps, puis ces petites vacuoles se rejoignant créent alors une unique vacuole centrale, contenant un matériel sous forme de gouttelettes érythrosinophiles au tétrachrome

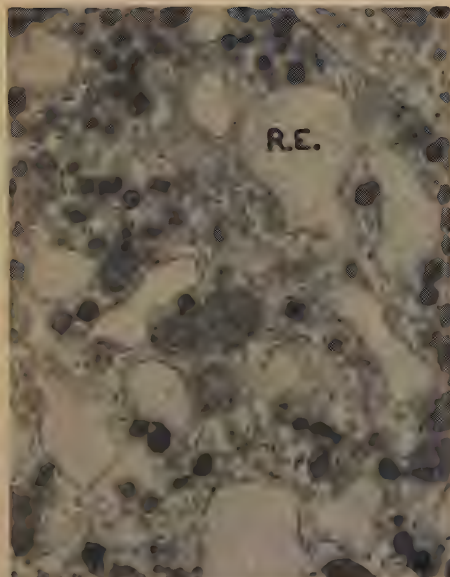
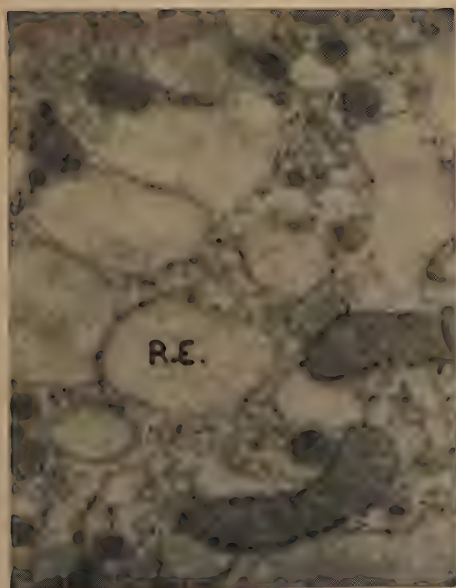
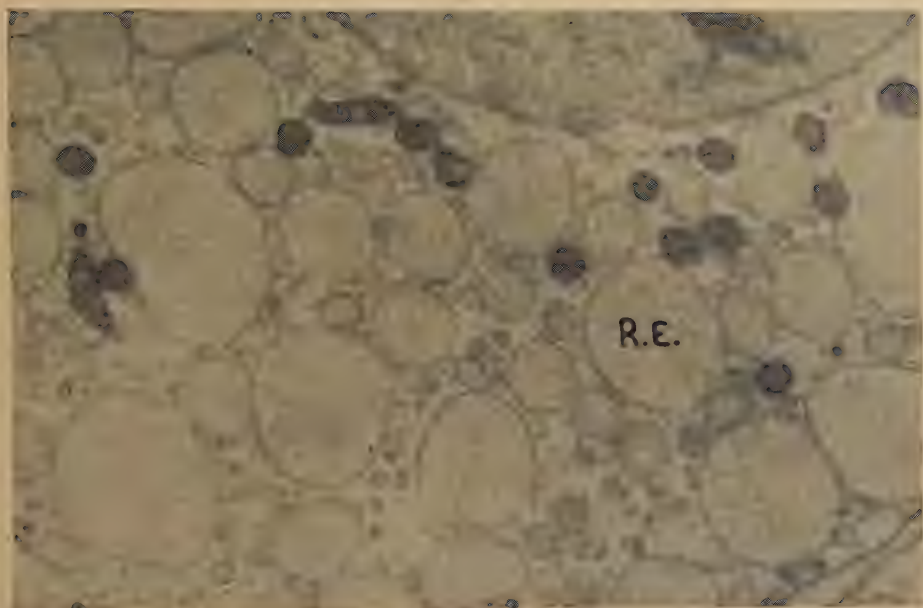


PLANCHE IV. — Fragments de cellules gonadotropes FSH chez un hamster castré. Remarquer les granulations de densité électronique variable, l'importante dilatation du reticulum endoplasmique (R.E.) et la présence de nombreux ribosomes libres surtout dans les deux photos du bas. (G : $\times 11.200$ pour la photo du haut, G : $\times 19.960$ pour la photo en bas à gauche, G : $\times 13.700$ pour la photo en bas à droite).

d'HERLANT ; le noyau est déjeté en périphérie, le cytoplasme réduit à une mince couronne. Au bout de cinq mois, on observe en plus une hyperplasie de ce type cellulaire envahissant la partie médiane de la glande et où les cellules présentent tous les stades d'hyperfonctionnement, allant de l'hypertrophie à la vacuolisation complète. On observe ainsi l'aspect de cellules en « chaton de bague » décrit comme l'image classique de la castration.

2) CARACTÈRES CYTOLOGIQUES EN MICROSCOPIE OPTIQUE.

Dans les conditions normales, ces cellules sont toujours présentes, en nombre relativement important. Elles se localisent dans les régions médianes de la glande, constituant « l'aire gonadotrope ».

Au tétrachrome d'HERLANT, ce sont les plus gros éléments de l'hypophyse, dont le cytoplasme, se colorant en bleu pâle, ne peut être à proprement parler considéré comme granulaire, car il prend le bleu d'aniline de façon diffuse, un peu floue, réalisant un aspect nuageux.

Nous avons mentionné plus haut les modifications de ce type sous l'influence de facteurs saisonniers, au cours de la gestation, de la castration bilatérale, et nous n'y reviendrons pas.

Comme autres caractères tinctoriaux, ces cellules sont faiblement PAS positives, l'intensité de la réaction dépendant de l'aspect fonctionnel ; elles ne sont pas colorées par le bleu Alcian à pH 0,2, mais prennent une teinte bleu violet au PAS-bleu Alcian à pH 3, caractère qui permet de les différencier des cellules gonadotropes LH et des cellules thyroïdiques, ces trois types appartenant aux éléments à mucoprotéines de l'adéno-hypophyse. La fuchsine paraldéhyde les colore faiblement en violet.

Dans les cellules hypertrophiées, hyperfonctionnelles, l'image de l'appareil de GOLGI est bien reconnaissable.

3) ULTRASTRUCTURE DES CELLULES FSH.

Nous avons pu les étudier, en microscopie électronique, dans des conditions physiologiques et après castration.

— *Dans les conditions normales*, les cellules gonadotropes FSH sont facilement identifiables par les caractères suivants :

- contrairement à l'impression que donne le microscope optique, elles présentent des *granulations* bien visibles, se différenciant des autres catégories cellulaires par leur aspect peu dense aux électrons, leur taille variable, oscillant entre 100 et 280 m μ ; d'une granulation à l'autre, il existe des différences de densité électronique, certaines granulations apparaissent claires, alors que d'autres, voisines et de mêmes dimensions, sont beaucoup plus foncées.

Chez la femelle en gestation, certaines granulations semblent éclater à l'intérieur du cytoplasme, la membrane granulaire restant encore bien reconnaissable, quoique rompue ;

— le *reticulum endoplasmique* est plus ou moins développé chez les Hamsters intacts. Les *ribosomes* paraissent peu nombreux ;

- les *mitochondries* sont de dimensions réduites et ont un aspect dense.

— Chez les animaux castrés :

- on observe tous les stades de la dilatation du *reticulum endoplasmique* rendant compte de la vacuolisation observée en microscopie optique. Parfois il s'agit d'une dilatation simple, renfermant un matériel amorphe, parfois on peut parler de véritable vacuolisation formée par la confluence de ces dilatations initiales. Au maximum, se réalise une grande vacuole occupant la presque totalité du cytoplasme ;

- les *granulations* qui persistent sont alors refoulées en périphérie du cytoplasme.

En conclusion, ce type cellulaire, évoluant parallèlement au développement de la spermatogénèse ou des follicules ovariens, peut être considéré chez cet animal comme à l'origine de la sécrétion de FSH. Ce sont les éléments qui correspondent aux cellules « basophiles » des classiques.

e) Les cellules gonadotropes LH

La dualité des cellules gonadotropes chez les mammifères est encore discutée à l'heure actuelle et n'est pas admise par tous.

Nos observations, cependant, en démontrent l'existence chez le Hamster doré.

1) CIRCONSTANCES D'APPARITION.

Elles ne sont pas toujours décelables en tant que cellules chromophiles. Elles apparaissent dès la fin de la troisième semaine de la vie.

— *Chez le mâle* : elles involuent et disparaissent, parallèlement à la régression hivernale de la glande interstitielle du testicule, pour réapparaître naturellement soit au printemps, en présentant une phase d'hyperplasie et d'hypertrophie transitoire, soit sous l'influence de l'épiphysectomie qui aboutit à la reprise prématurée de l'activité endocrine du testicule ;

- dans les conditions normales, leur nombre très variable d'un animal à l'autre, n'est que peu important ;

- la castration aboutit à leur hypertrophie et leur vacuolisation.

— *Chez la femelle* :

- leur nombre apparaît plus important chez la femelle dans les conditions normales ;

- elles subissent une hypertrophie et une hyperplasie en début de gestation, parallèlement au développement des corps jaunes. Elles régressent de façon frappante à la fin de la gestation et pendant la lactation, aboutissant à des figures intensément PAS-positives avec de larges vacuoles que nous interprétons comme des images d'involution brutale des gonadotropes LH, parallèlement à l'involution des corps jaunes en fin de gestation (vérifiée histologiquement).

Ces images de lyse sont parfois observées chez des femelles non gestantes et non lactantes, en fin de cycle.

2) CARACTÈRES CYTOLOGIQUES EN MICROSCOPIE OPTIQUE.

Nous avons eu de grandes difficultés au début de nos recherches, à mettre en évidence ce type cellulaire par la méthode tétrachrome d'HERLANT. En effet, ses affinités tinctoriales sont telles, qu'il est facile de les confondre avec les cellules à prolactine, car elles ne se colorent pas en violet par cette technique

comme chez d'autres espèces animales, mais en rouge lilas, petite nuance de teinte par rapport à ce dernier type. C'est l'étude d'hypophyses en début de gestation, et de l'involution saisonnière hivernale du testicule qui nous a donné la clef du problème.

En effet, elles se distinguent des cellules à grosses granulations érythrosinophiles par les caractères suivants :

- leur forme est en général fusiforme, piriforme, globuleuse, mais cela est loin d'être constant ;
- leur cytoplasme, par contre, est bourré de fines granulations rapprochées, leur donnant un aspect presque homogène ;
- leur teinte enfin est un peu différente des cellules à prolactine car tirant un peu sur le lilas.

Ce sont en fait les caractères histochimiques qui nous permirent de les caractériser catégoriquement ; elles sont en effet fortement PAS positives, prenant une teinte violette aussi bien au PAS seul, qu'au bleu Alcian-PAS à pH 0,2 et 3 ; elles se différencient ainsi des cellules gonadotropes FSH qui, nous l'avons vu, prennent à la fois le PAS et le bleu Alcian à pH 3. La fuch-sine paraldéhyde — mélange de HALMI, leur confère une teinte vert jaune à vert olive, mais parfois, elles sont difficiles à distinguer des cellules orangeophiles par cette méthode.

Nous avons rencontré, chez les femelles en fin de gestation et en lactation, de curieuses images de cellules fortement PAS positives, vacuolisées, que nous interprétons volontiers comme des formes d'involution brutale de ces cellules. De telles images ne s'observent jamais chez le mâle ; elles existent, mais de façon moins démonstrative, chez la femelle normale, en relation vraisemblablement avec une activité endocrinienne cyclique de l'ovaire.

3) ULTRASTRUCTURE DES CELLULES LH.

Elles diffèrent des gonadotropes FSH par un certain nombre de caractères :

- leurs *granulations* ont une taille plus réduite que celles du type précédent, de 100 à 200 m μ . Elles sont plus denses aux électrons, mais présentent aussi une certaine diversité dans leur densité électronique.

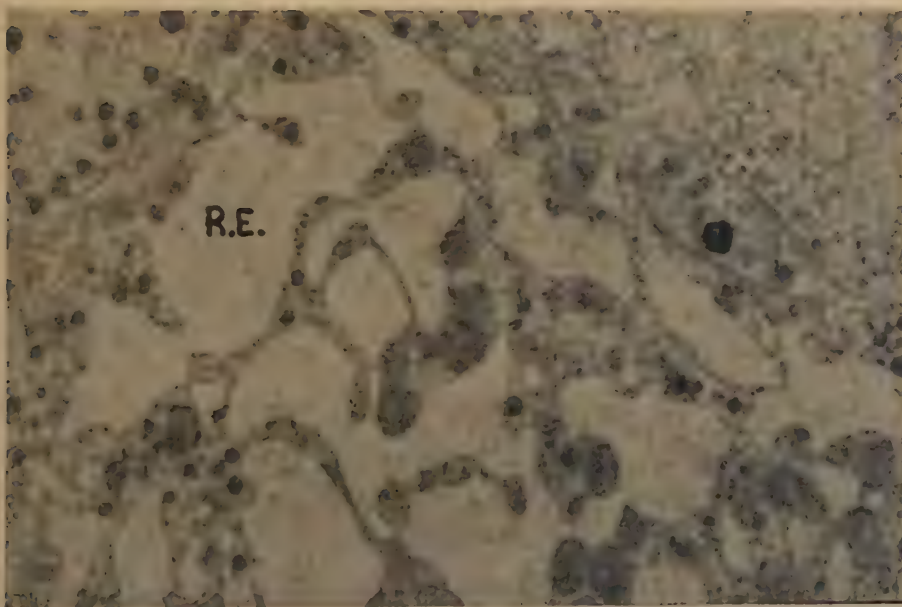
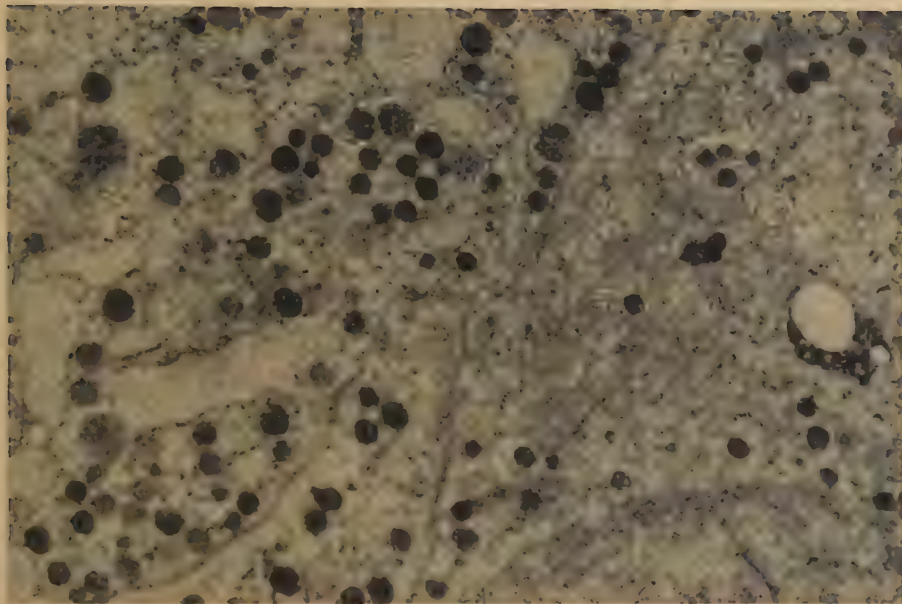


PLANCHE V. ● En haut : *fragments de cellule FSH* (à gauche) et de cellule *LH* (à droite). Remarquer les *granulations LH* légèrement plus petites, et de densité électronique plus régulière que les *granulations FSH*. (G : $\times 13.700$).

● En bas : *fragment de cellule LH* : remarquer les dilatations irrégulières du *reticulum endoplasmique* (R.E.), les *mitochondries* et les *granulations* faisant saillie dans les vacuoles. (G : $\times 11.200$).

Après castration, on rencontre encore un nombre notable de granulations dans ces cellules. Nous n'y avons jamais observé le phénomène « d'éclatement granulaire » décrit dans les cellules à FSH.

- les *mitochondries*, moins denses que celles des cellules gonadotropes FSH, se présentent sous des formes et dimensions variables ;

- l'*ergastoplasme* et le *reticulum endoplasmique* possèdent également un grand polymorphisme d'aspect.

Chez l'animal castré, il se produit une dilatation de ces systèmes membranaires mais qui n'est pas superposable à ce que nous avons décrit dans les cellules FSH. Cette vacuolisation reste en général moins prononcée que dans ces dernières ; elle réalise une dilatation fortement irrégulière aboutissant à des images « en labyrinthe ».

Parfois, se créent des systèmes de membranes ergastoplasmiques prenant une disposition concentrique ; ces enroulements rappellent les « *Nebenkern* » décrits en microscopie optique et en microscopie électronique dans des cellules d'autres organes.

Ce cinquième type cellulaire ainsi décrit, présente des modifications en rapport avec le développement ou l'involution des corps jaunes et de la glande interstitielle ; nous lui attribuons la sécrétion de gonadotrophine LH-ICSH.

f) Les cellules thyroïdiques

1) CIRCONSTANCES D'APPARITION.

Cette catégorie cellulaire, très facilement reconnaissable grâce à ses caractères histochimiques nets, existe dès la naissance chez ces animaux, parallèlement à l'activité indiscutable de la glande thyroïde.

Dans les conditions physiologiques, et chez le mâle, elles ne manifestent pas de variations notables durant la période d'activité génitale ; par contre, elles présentent des signes nets de mise au repos au cours de la période hivernale, tout en diminuant de taille ; elles prennent alors un aspect rétracté, étoilé,

triangulaire ou losangique, alors qu'elles sont grossièrement polygonales, arrondies, en temps normal ; parallèlement, leur charge granulaire devient plus importante, leur conférant un aspect « cyanophile ».

Chez la femelle, les variations d'un animal à l'autre sont parfois importantes, et ceci est à mettre en relation avec l'activité génitale cyclique de ces animaux. On sait en effet que ces cellules réagissent expérimentalement à l'administration d'œstrogènes. Au cours de la gestation, elles subissent une discrète hyperplasie et présentent des signes cytologiques d'une hyperactivité (augmentation de taille, diminution de la charge granulaire) qui se poursuit tout le long de la gestation et de la lactation. Ces faits rendent compte de l'hyperactivité manifestée par les vésicules thyroïdiennes au cours de ces deux états (14).

Dans les conditions expérimentales : on observe des modifications spécifiques de ces éléments, qui permettent de les caractériser de façon certaine, lorsque l'on traite ces animaux à la thyroxine et aux antithyroïdiens.

La thyroxine :

Après une série de 21 injections quotidiennes de thyroxine à des doses non toxiques, leur charge granulaire augmente de façon importante, elles prennent un cytoplasme globuleux et se colorent fortement. Parallèlement, les vésicules thyroïdiennes montrent des images de repos fonctionnel (aplatissement de l'épithélium, augmentation de la charge colloïde).

Le Benzylthiouracile :

Il provoque leur hypertrophie au bout de 21 injections quotidiennes ; le cytoplasme, beaucoup moins colorable, montre une charge granulaire peu importante, associée à des phénomènes de vacuolisation cytoplasmique qui peuvent, dans quelques cas, réaliser une vacuole de grandes dimensions. Parallèlement, la thyroïde réagit de façon importante, ne laissant

(14) Les modifications morphologiques de l'épithélium des vésicules thyroïdiennes sont très nettes au cours de la gestation et de la lactation chez le Hamster doré. Nous avons rapporté nos observations dans la note suivante : CURÉ M. — Etude histologique et caryométrique des vésicules thyroïdiennes au cours de la gestation et de la lactation chez le Hamster doré (*Mesocricetus auratus* Waterh.). *C.R. Soc. Biol.*, 1965, 159, 2, 372-375.

voir que de petites vésicules à épithélium cylindro-cubique avec inversion du grand axe des noyaux ; la charge colloïde y devient très faible.

La métopirone n'a aucune action sur ces cellules.

2) CARACTÈRES CYTOLOGIQUES EN MICROSCOPIE OPTIQUE.

— *Dans les conditions normales :*

Ces cellules sont situées électivement dans la portion antéro-médiane de la partie ventrale du lobe antérieur ; cette zone ne renferme pratiquement pas de « cellules séreuses », on y rencontre de larges capillaires en bordure desquels se disposent les éléments ; ils sont de forme irrégulière, généralement de petites dimensions. En fait, leur forme et taille varient en fonction des conditions naturelles : très réduits chez le mâle au cours de la période d'involution saisonnière du testicule, ils sont volumineux chez la femelle gestante et lactante.

La méthode tétrachrome d'HERLANT met en évidence dans leur cytoplasme, de grosses granulations colorées en bleu foncé.

Une méthode spécifique, ne colorant que ces cellules, est constituée par le bleu Alcian à pH 0,2 qui les colore en bleu brillant ; ce même bleu Alcian, associé au PAS, leur conserve une teinte bleue, alors que les gonadotropes se colorent en violet. La même méthode pratiquée à pH 3, colore toujours les thyrotropes en bleu de façon un peu plus intense, alors que les gonadotropes LH ne réagissent qu'avec le PAS, prenant une teinte rouge-violet, tandis que les gonadotropes FSH, se teintent à la fois avec le réactif de SCHIFF et le bleu Alcian.

Le PAS seul, ne permet pas facilement de distinguer les thyrotropes des gonadotropes.

La fuchsine paraldéhyde après oxydation permanganato-sulfurique, leur confère une teinte violet intense, alors qu'elle ne colore que faiblement les cellules gonadotropes FSH, et pas les cellules LH.

— *Sous thyroxine.*

Sous l'influence d'injections répétées de thyroxine, ces éléments prennent une forme globuleuse ; leur cytoplasme,

bourré de granulations, apparaît ainsi beaucoup plus chromophile.

Fait un peu inattendu, sous l'influence de ce traitement, (à des doses relativement faibles de thyroxine) ce type nous a paru plus abondant que chez les témoins, sa topographie semblant alors plus vaste.

Ce fait est à rapprocher des observations que nous avons pu faire sur la thyroïde : en effet, celle-ci présente bien des images de repos, toutefois, dans les conditions de notre expérience, l'épithélium des vésicules n'est pas très aplati. Les doses utilisées de thyroxine, ont été, rappelons-le, de 75 μg par injection et par jour, pour des animaux dont le poids moyen se situe autour de 80 g. (15).

— *Sous benzylthiouracile :*

Les modifications affectant ces cellules sont très importantes. Elles s'hypertrophient, leur charge granulaire diminue beaucoup, en même temps que se forment des vacuoles intracytoplasmiques multiples. Les unes, nombreuses, sont réparties dans tout le cytoplasme, leur conférant un aspect « spongiocytaire », d'autres, plus grandes, repoussent le noyau à la périphérie.

Parallèlement, les vésicules thyroïdiennes présentent, nous l'avons vu, un aspect hyperfonctionnel.

3) ULTRASTRUCTURE DES CELLULES THYRÉOTROPES :

Ces éléments se présentent sous des formes irrégulières, donnant parfois des prolongements cytoplasmiques entre des cellules d'autres types. Leur taille, généralement réduite, contraste avec le grand volume nucléaire.

— *Les granulations :* un fait est frappant et mérite d'être souligné. Alors qu'en microscopie optique les granulations de ce type apparaissent volumineuses, les mensurations en microscopie électronique donnent des valeurs comprises entre 75 et 130 $\text{m}\mu$; par conséquent, ces cellules représentent le type cel-

(15) Nous ne pouvons nous empêcher de faire remarquer qu'avec des doses identiques de 75 μg chez le Hérisson (de 400 à 700 g.), nous avons obtenu un aplatissement extraordinaire de l'épithélium des vésicules thyroïdiennes, au bout de 15 injections du même produit ! (non publié).



PLANCHE VI. — *Fragment de cellule thyroïdienne (au centre de la figure) d'un animal traité à la thyroxine. Remarquer les très fines granulations (comparer avec les granulations des autres cellules : gonadotrope FSH à gauche en haut, somatotrope en bas, et à droite); l'appareil de GOLGI (G.) hypertrophié, quelques sacs ergastoplasmiques, les nombreuses mitochondries de taille et de forme variables et les nombreux ribosomes libres. (G : $\times 13.700$).*

lulaire de l'antéhypophyse du Hamster doré, qui possède les plus fines granulations.

Elles sont arrondies, denses aux électrons et de taille variable.

— On retrouve l'ensemble des constituants ultrastructuraux habituels des cellules : un appareil de GOLGI, un ergastoplasme..., toutefois, la richesse en ribosomes libres, l'irrégularité de l'agencement des crêtes mitochondriales où la disposition transversale n'est pas de règle, sont des constatations qu'il convient de noter.

— *Variations expérimentales :*

- chez l'animal intact, la charge granulaire de ces éléments est notablement différente d'une cellule à l'autre ;

- après traitement à la thyroxine, les mêmes variations peuvent y être observées, cependant, certaines cellules présentent une charge granulaire importante.

En conclusion, il existe dans l'antéhypophyse un type cellulaire à localisation assez précise, qui, invariable au cours de la castration, réagit sous l'influence de la thyroxine et surtout du benzylthiouracile. Ces faits nous conduisent à voir dans cet élément la source de la thyréostimuline.

A côté de ces six catégories chromophiles de cellules antéhypophysaires, que nous avons pu mettre en évidence par des méthodes de colorations spéciales en microscopie optique et par leur étude ultrastructurale, ceci dans des conditions physiologiques ou expérimentales les plus diverses, se place le groupe des cellules à cytoplasme « chromophobe » qui ne se colore pas spécifiquement par les méthodes utilisées. En microscopie électronique, ces cellules se trouvent dépourvues de granulations spécifiques.

En fait, ce terme de chromophobe est une mauvaise dénomination, ne correspondant à rien d'un point de vue fonctionnel. En effet, deux types fondamentalement différents doivent être décrits dans ce groupe :

Les cellules à cytoplasme dégranulé.

L'hyperactivité d'un type chromophile aboutit à un certain nombre de transformations attestant cet état fonctionnel. D'une part il se produit une hypertrophie globale de la cellule, et d'autre part, une dégranulation avec ou sans vacuolisation.

Le résultat final est celui d'une grande cellule, à protoplasme optiquement vide, agranulaire au microscope optique. Certes, elle prend l'aspect de cellule chromophobe, mais nous lui préférons le terme de cellule dégranulée.

A côté de ces éléments, très rares dans les conditions normales, existe un deuxième groupe de cellules « chromophobes » :

Les cellules indifférenciées.

En microscopie optique, elles se présentent sous forme d'éléments jeunes, à gros rapport nucléo-plasmatique, le cytoplasme étant réduit à une bande péri-nucléaire relativement mince.

Leur cytoplasme prend volontiers les colorants « basophiles » sans que l'on puisse y distinguer la moindre granulation, sauf dans quelques cas, où l'on assiste à la transformation massive de ces éléments en cellules chromophiles (exemple : début de gestation, animaux nouveau-nés).

Lorsqu'on peut observer un tel phénomène, l'étude de ces cellules montre dans le cytoplasme, la présence de granulations dont il est souvent impossible de préciser le type. L'aspect même des granulations fait porter le diagnostic de cellules indifférenciées c'est dire qu'elles ne ressemblent en rien aux granulations des cellules adultes chromophiles.

Leur nombre en est variable ; très importante à la naissance, leur proportion diminue et reste à peu près constante chez l'adulte dans les conditions normales. Elles disparaissent presque complètement après une phase d'hyperplasie chez la femelle gestante.

Nous n'avons malheureusement pas de documents en microscopie électronique sur cette transformation ; cependant dans une hypophyse adulte, ces cellules se présentent sous forme d'éléments qui possèdent certes tous les constituants cytologiques ultrastructuraux normaux, les granulations exceptées.

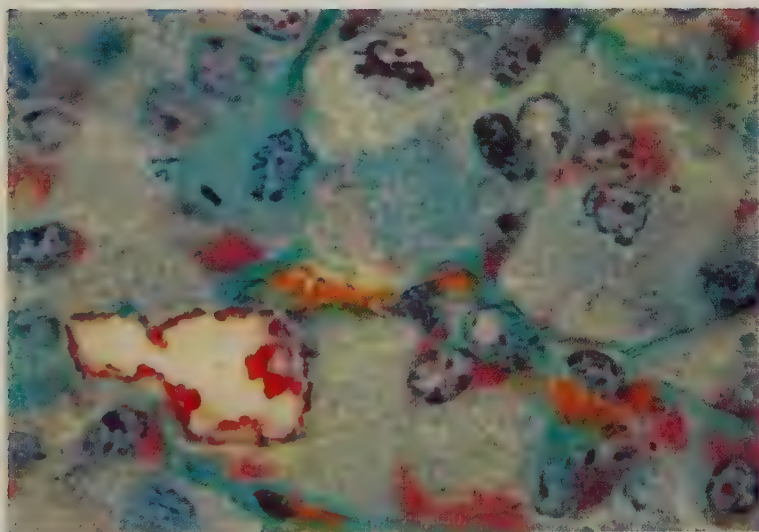
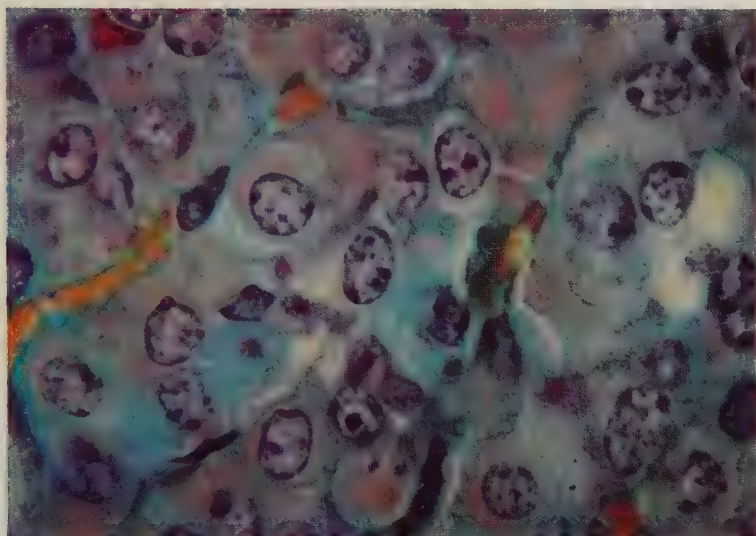


PLANCHE VII

Quelques types cellulaires de l'antéhypophyse du Hamster doré.

■ Cliché du haut : hypophyse d'un Hamster mâle témoin ; remarquer les cellules orangeophiles somatotropes et les cellules gonadotropes FSH en bleu.

■ Cliché du bas : hypophyse d'un Hamster mâle castré depuis 5 mois ; remarquer l'hyperplasie des cellules à prolactine (rouges au tétrachrome), l'hypertrophie et la vacuolisation des cellules gonadotropes FSH.

Coloration tétrachrome d'Herlant. (Orthomat Leitz, Immersion).

Sur le plan fonctionnel, elles représentent la réserve des cellules chromophiles, qui selon les besoins de l'organisme, se différencient en tel ou tel élément, constituant le début de la chaîne d'une série de transformations fonctionnelles aboutissant à la cellule chromophile adulte typique, avec tous les états de repos ou d'hyperfonctionnement.

Elles sont le siège de *mitoses* très fréquentes chez les animaux nouveau-nés. Le maximum d'indice mitotique a été enregistré chez de jeunes animaux âgés d'une semaine. Dans les hypophyses adultes, on ne rencontre que rarement des mitoses (16).

A côté de ces cellules dégranulées et indifférenciées, le parenchyme glandulaire de l'hypophyse se trouve parsemé de :

Cellules pycnotiques, qui représentent des éléments chromophiles dégénérés. Nous éliminons les plages de pycnose en bandes qui correspondent à des artefacts, dus vraisemblablement aux tiraillements subis par la glande lors du prélèvement.

Lorsque le degré de pycnose n'est pas trop avancé, on peut encore reconnaître le type chromophile en cause, et c'est ainsi qu'au cours de l'involution saisonnière du testicule, on reconnaît, au début du moins, les cellules pycnotiques correspondant au type gonadotrope LH, de même, en fin de gestation chez la femelle.

Enfin, on peut décrire dans le lobe glandulaire de la glande des formations caractéristiques :

Les kystes ciliés.

Ces formations se rencontrent assez fréquemment chez le Hamster doré (8 à 10 % environ).

Ils sont formés par une assise de cellules cylindrocubiques, reposant sur une membrane basale. Ces cellules présentent une polarité très nette ; le pôle apical est occupé par une rangée de corpuscules basaux donnant naissance à de longs cils.

(16) A ce sujet, la colchicine employée comme bloquant des mitoses, s'est montrée absolument atoxique et inefficace chez cet animal. Les doses allant jusqu'à 5 mg pour des animaux de 80 g, environ, n'ont donné aucun résultat. Ce fait a d'ailleurs été noté plusieurs fois dans la littérature.

A l'intérieur du kyste se trouve un produit amorphe qui a la particularité de prendre intensément la fuchsine paraldéhyde, le PAS et le bleu Alcian.

On rencontre parfois, dans les coupes en série d'hypophyses de jeunes animaux, une ou deux cellules ciliées isolées qui présentent les mêmes caractères histologiques que celles constituant les kystes précédemment décrits, ce qui nous amène à penser que ces anomalies se développent au cours de la vie.

On s'accorde à admettre qu'ils représentent des vestiges de la poche de RATHKE. Ils se rapprochent par conséquent des kystes ciliés et mucipares décrits chez diverses espèces de *Mammifères* et en particulier chez le Singe *Macacus sylvanus* par le Professeur Agrégé GIROD.

IV. — CONCLUSIONS

Nous venons de présenter, par la méthode d'analyse morphologique et histophysiologique, les caractères cytologiques et ultrastructuraux des six types chromophiles de la pars distalis de l'hypophyse du Hamster doré.

Comme chez tous les Mammifères de Laboratoire, nous avons pu retrouver et démontrer la présence de cellules somatotropes, corticotropes, de cellules à prolactine, de gonadotropes FSH et LH et de thyrotropes, à côté de nombreuses cellules indifférenciées. Ces cellules évoluent parallèlement aux modifications des glandes endocrines soumises à leur contrôle, et c'est ce qui nous a permis de les identifier sur le plan fonctionnel.

Leurs caractères cytologiques et ultrastructuraux, enfin, s'apparentent à ceux mis en évidence chez d'autres espèces animales, à quelques petites différences près.

*
* *

Nous exposons dans le tableau synoptique suivant, nos résultats de l'étude cytologique de l'antéhypophyse du Hamster doré, en indiquant les correspondances entre les terminologies par *lettres grecques* [ROMEIS (1940)], terminologie reprise par HERLANT (1956) et *fonctionnelle*, telles qu'elles nous sont apparues chez le Hamster doré.

Terminologie fonctionnelle		Tétrachrome d'Herlant	F. pa.	B.A. 0,2	B.A. 3	B.A. 3 PAS	PAS
CHR.	Indifférenciées						
	Dégranulées						
	Gonadotropes :	LH	0	0	0	violet	+ à ++
BAS.	Gonadotropes :	FSH	+	0	+	bleu violacé	+
	Thyréotropes :	TSH	++	+	++	bleu	++
	Cellules à Prolactine :	LTH	0	0	0	rose pâle	±
ACI.	Somatotropes :	STH	0	0	0	0	0
	Corticotropes :	ACTH	0	0	0	0	0

F.pa. = fuchsine-paraldéhyde

B.A.0,2 = bleu Alcian, pH 0,2

B.A.3 = bleu Alcian, pH 3

CHR. = chromophobes

BAS. = basophiles

ACI. = acidophiles

DEUXIEME PARTIE

**CYTOLOGIE
HYPOPHYSAIRE EN PATHOLOGIE
HUMAINE**

CHAPITRE PREMIER

DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

CHAPITRE DEUXIEME

**TRAVAUX PERSONNELS
A PROPOS DE QUELQUES ADENOMES HYPOPHYSAIRES**

CHAPITRE PREMIER

DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

- Préliminaires.
- Généralités sur les adénomes hypophysaires.
- Les adénomes hypophysaires associés à l'Acromégalie.
- Les relations hypophyso-surrénaliennes en Pathologie humaine : hypercorticismes, insuffisances surrénales.
- Les relations hypophyso-thyroïdiennes en Pathologie humaine : hyperthyroïdies, myxœdèmes.
- Antéhypophyse et Galactorrhée.
- Les adénomes chromophobes.
- Conclusions.

PRELIMINAIRES

Les tumeurs du lobe antérieur de l'hypophyse ont fait l'objet, depuis la fin du siècle dernier, d'un très grand nombre de travaux, tant cliniques, physiopathologiques qu'anatomo-pathologiques.

Depuis les classifications histologiques de COURTELLEMONT (1911) et de ROUSSY et CLUNET (1911), présentées au Congrès des Aliénistes et Neurologistes de Langue française d'Amiens, on a l'habitude de diviser les tumeurs hypophysaires en :

- adénomes, ou tumeurs glandulaires ;
- crâniopharyngiomes ;
- autres tumeurs.

Seuls les adénomes, tumeurs glandulaires épithéliales développées aux dépens des cellules chromophiles ou chromophobes de l'adénohypophyse, seront étudiés ici.

Dans un premier temps, nous envisagerons les adénomes hypophysaires d'un point de vue général et nous essaierons de donner une classification qui tiendra compte des données modernes en matière de cytologie antéhypophysaire, tout en rappelant les travaux classiques sur cette question.

Puis nous étudierons successivement les grands syndromes endocriniens : acromégalie (à propos de cette étude, nous aborderons le problème des adénomes mixtes), maladie de CUSHING et maladie d'ADDISON, maladie de BASEDOW et états hyperthyroïdiens, myxœdème. Nous excluons de ce travail les insuffisances thyroïdienne et surrénalienne secondaires à une atteinte hypophysaire (tumeurs, destructions...).

Enfin nous dresserons un tableau histologique concernant l'adénome chromophobe associé à un panhypopituitarisme ou à un hypopituitarisme partiel.

Pour chacune de ces affections, un aperçu historique précèdera l'étude d'un certain nombre d'observations que nous grouperons et résumerons, en insistant surtout sur les données his-

tologiques. Cette étude sera elle-même suivie d'un exposé des données classiques et modernes, en ce qui concerne l'aspect histologique et cytologique de l'antéhypophyse.

On ne cherchera pas à trouver, dans ce travail, une étude clinique détaillée.

GENERALITES SUR LES ADENOMES HYPOPHYSAIRES

I. — Aperçu historique

La notion d'*adénome hypophysaire* est de connaissance relativement récente, puisqu'elle ne date que du début du siècle.

En effet, si P. MARIE et MARINESCO (1891) prononcent les premiers ce mot à propos de l'hypertrophie de la glande pituitaire chez 4 acromégales, c'est à BENDA (1900) que revient le mérite d'avoir pu montrer que certaines tumeurs de l'hypophyse, développées aux dépens des cellules épithéliales chromophiles granulaires de la glande, méritent le nom d'adénomes.

Avant lui, en effet, on ne parlait que d'épithéliomas ou de sarcomes.

En 1901, BENDA individualise l'*adénome éosinophile* par l'étude de l'hypophyse de 4 acromégales.

ERDHEIM (1903) publie la première observation d'*adénome basophile*, qui sera par la suite l'objet d'un nombre considérable de travaux.

LÆWENSTEIN (1907) décrit l'*adénome chromophobe*, adénome à cellules principales (« Hauptzellen », « Chief-cells »), auquel de nombreux sous-types seront successivement rattachés : *adénome à cellules fœtales* [KRAUS (1926)], *adénome à cellules de grosseur* [POINDEKKE (1913)].

Puis viennent s'ajouter les *adénomes mixtes* [DOTT et BAILEY (1925)] et les *adénomes de type intermédiaire* ou à « Übergangszellen » de KRAUS (1914).

Ce problème des adénomes hypophysaires a été repris par divers auteurs ; d'importants travaux, tant cliniques que physiopathologiques et anatomo-pathologiques, y ont été consacrés par CUSHING (1909-1933), KRAUS (1912-1926), ERDHEIM (1903-1928), BERBLINGER (1919-1943), DOTT et BAILEY (1925), BAILEY et CUSHING (1928), CUSHING et DAVIDOFF (1927), COURJON (1947), NURNBERGER et KOREY (1953), KERNOHAN et SAYRE (1956), GUIOT et coll. (1958), etc...

II. — Les données classiques

Depuis les classifications initiales de COURTELLEMONT et de ROUSSY et CLUNET (1911), on a séparé les adénomes et les hyperplasies adénomateuses des épithéliomas, tout en admettant des formes de transition (adénoépithéliomes, adénomes malins) entre ces deux ordres de formations. Avant d'aborder le problème de la classification, il nous faut *définir l'adénome*.

1° Définition :

On parle d'adénome hypophysaire, lorsqu'il se développe une hyperplasie pathologique suffisamment importante, à partir d'un type cellulaire de l'antéhypophyse. Le problème de cette définition est en réalité plus complexe ; il existe en effet :

— une *hyperplasie physiologique* de l'hypophyse dont l'exemple classique est celui de la gestation, cette hyperplasie pouvant aboutir à une structure adénomateuse de la glande ;

— une *hyperplasie compensatrice* après ablation partielle de la glande ;

— une *hyperplasie pathologique* au cours de certains états tels que néphrite chronique, tuberculose pulmonaire... ;

— une *hyperplasie réactionnelle* à la suppression des glandes soumises au contrôle des stimulines antéhypophysaires.

Faut-il exiger, pour parler d'adénome, la présence d'un ou plusieurs symptômes de la série hypophysaire ? Non, car des adénomes microscopiques sont fréquemment retrouvés au cours d'autopsies systématiques, chez des sujets n'ayant jamais présenté de signes d'hypo- ou d'hyperpituitarisme ; c'est ainsi que ROUSSY et OBERLING (1933) les retrouvent dans 10 % des cas, que COSTELLO (1936), sur une étude systématique de 1.000 hypophyses, en compte 225 cas. Ces auteurs, ainsi que COURJON (1947), KERNOHAN et SAYRE (1956) insistent sur l'absence de critères absolus permettant de différencier une formation adénomateuse d'une hyperplasie simple.

En pratique on parle d'adénome lorsque l'hyperplasie se fait aux dépens d'un type cellulaire antéhypophysaire, et BENDA (1900), ROUSSY et CLUNET (1911), ERDHEIM (1926), entre autres, ont bien montré que les cellules adénomateuses ressemblent aux cellules hypophysaires normales. En fait, les travaux modernes font ressortir que la ressemblance concerne uniquement le caractère des granulations des cellules chromophiles (affinités tinctoriales, caractères histochimiques et aspects ultra-structuraux). Cette hyperplasie doit être suffisamment importante et entraîner l'uniformisation des cellules en son sein, ainsi que la perte des caractères architecturaux normaux de l'hypophyse.

2° Classification :

a) *La classification de COURTELLEMONT*, en tumeurs épithéliales (épithéliomas et tumeurs glandulaires) et tumeurs non épithéliales, s'opposant à celle de ROUSSY et CLUNET (tumeurs épithéliales et malformations congénitales) comprenait deux groupes pour les adénomes :

- les adénomes chromophobes, inertes ;
- les adénomes chromophiles, fonctionnels :
 - à cellules éosinophiles,
 - à cellules basophiles.

A cette première classification vinrent s'ajouter l'adénome mixte et l'adénome de type intermédiaire ou adénome à cellules de transition.

b) *Sur ces bases*, ROUSSY et OBERLING (1933) ont proposé une classification qui est restée classique :

- adénomes chromophobes, avec toutes leurs variétés ;
- adénomes chromophiles :
 - éosinophiles,
 - basophiles ;
- adénomes type intermédiaire ou à cellules de transition ;
- adénomes mixtes.

c) COSTERO et BERDET (1939) ont suggéré une autre classification beaucoup plus complexe ; ils distinguaient en effet parmi les tumeurs glandulaires (adénocistomas) :

— les adénomes chromophobes :

- adénomes,
- adéno-épithéliomes,
- adéno-carcinomes.

— les adénomes chromophiles :

- adénomes oligochromes (forme de transition entre l'adénome acidophile et l'adénoépithéliome). Ils correspondent aux adénomes intermédiaires et aux adénomes mixtes. Les auteurs en décrivent 4 variétés que nous ne préciserons pas ;
- adénomes acidophiles ;
- adénomes basophiles ;
- adénomes mégaloctyaires : adénomes à cellules géantes, multinucléées, à protoplasme intensément acidophile.

d) *Actuellement*, il convient de rejeter ces classifications : les termes acidophile et basophile sont, nous l'avons vu, inexacts et insuffisants. On pourrait se baser sur une terminologie par lettres grecques et parler d'adénomes à cellules α , β , δ , ϵ , etc... ; en définitive, il est préférable d'adopter une terminologie fonctionnelle, et lorsque nous aurons passé en revue les différentes variétés d'adénomes, nous proposerons une telle classification.

3° Quelques chiffres ; arguments de fréquence :

Sans insister sur le fait que l'adénome hypophysaire reste une affection non exceptionnelle (10 à 12 % de toutes les tumeurs intra-crâniennes), notons au passage que l'adénome chromophobe est de loin le plus fréquent (2/3 à 3/4 des cas). Vient ensuite l'adénome éosinophile (5 à 20 % selon les statistiques), l'adénome mixte (10 à 12 % en moyenne) et l'adénome basophile, très rare (1 à 2 % en moyenne).

Les pourcentages indiqués sont légèrement divergents, suivant que l'on s'adresse à des statistiques chirurgicales ou nécropsiques. Les chiffres donnés plus haut sont surtout valables pour du matériel chirurgical.

LES ADENOMES HYPOPHYSAIRES ASSOCIES A L'ACROMEGALIE

I. — Introduction

« L'hypertrophie de l'hypophyse, avec élargissement adéquat de la selle turcique qui la renferme, est considérée aujourd'hui comme constante dans la maladie de Pierre MARIE et dans le gigantisme : ces deux dystrophies osseuses constituent un véritable syndrome hypophysaire. » [HUCHARD et LAUNOIS (1903)].

BAILEY et DAVIDOFF pouvaient écrire, vingt-deux ans plus tard : « in those cases of acromegaly... a constant pathological change takes place in the pars distalis of the hypophysis cerebri, consisting essentially of an adenomatous formation composed of *α* cells ».

Telles sont les propositions qui nous serviront d'introduction à l'étude des modifications histologiques et cytologiques anté-hypophysaires que l'on peut observer dans l'acromégalie et certains cas de gigantisme.

Si tous les auteurs sont bien d'accord actuellement pour voir dans l'adénome éosinophile à cellules *α* de ROMEIS et HERLANT, ou cellules somatotropes, la cause de ces affections, un certain nombre de réserves doit être émis :

— en effet, on a pu décrire des acromégalies avec *adénomes chromophobes*, avec *adénomes malins*, avec *sarcomes* et *autres tumeurs malignes* non adénomateuses, voire même *sans tumeurs* de l'hypophyse macroscopiquement décelables, et parfois *sans anomalies histologiques* ;

— par ailleurs, nombreuses sont les observations d'*adénomes éosinophiles asymptomatiques*.

En fait, à la lumière des travaux modernes portant essentiellement sur la structure et l'ultrastructure des adénomes hypophysaires associés à l'acromégalie, il semble que la plupart

de ces observations discordantes aient trouvé une explication voire une démonstration.

Nous éliminerons d'emblée de ce travail, les acromégalies avec « sarcomes » hypophysaires, car il semble bien que les tumeurs décrites sous ce terme soient mal désignées [CUSHING et DAVIDOFF (1927)]; nous avons en effet signalé qu'avant les travaux de BENDA (1900), toutes les tumeurs de la glande pituitaire étaient considérées comme des épithéliomas ou des sarcomes.

II. — Historique

1° Les précurseurs ; période des observations anatomo-cliniques :

C'est en 1886 que Pierre MARIE, le premier, décrit et individualise, d'après deux observations cliniques, une affection caractérisée par « une hypertrophie singulière, non congénitale des extrémités supérieures, inférieures, et céphalique », qu'il nomme acromégalie.

L'année suivante, MINKOWSKI en rapporte un cas.

En 1890, P. MARIE et SOUZA-LEITE, dans une revue de la littérature, rapportent déjà trente-huit observations de cette nouvelle maladie. L'année suivante, avec MARINESCO, P. MARIE écrit à l'occasion d'examen histopathologiques effectués chez 4 acromégales, que l'hypophyse, par « sa lésion constante, son hypertrophie singulière,... constitue certainement un point des plus obscurs dans cette maladie ». Dans sa description histologique, il note :

« Les mailles formées par ces vaisseaux et le tissu scléreux qui les entoure sont remplies de cellules très variables d'aspect et de forme. Leur diamètre varie entre 7 et 22 μ , il y en a qui possèdent jusqu'à 7 noyaux et simulent l'aspect des cellules géantes » ; plus loin : « La glande pituitaire est en voie de progression par sa périphérie, tandis que le centre présente des altérations régressives. Il s'agit donc d'une hyperplasie glandulaire, progressive, d'un adénome si l'on veut, avec la participation des vaisseaux et du tissu interstitiel qui sont sclérosés, et avec la nécrose des cellules ».

Ces observations sont reprises en 1891 dans la thèse de DUSCHESNEAU qui conclut à la constance de l'hypertrophie pituitaire dans l'acromégalie.

MASSALONGO (1892) montre, par l'étude histologique d'une tumeur hypophysaire associée à l'acromégalie, que les cellules néoformées présentent des granulations protoplasmiques.

TAMBURINI (1894) retrouve cette hypertrophie épithéliale qu'il décrit comme essentiellement développée aux dépens des éléments chromophiles de la glande, et admet la nature adénomateuse de la lésion hypophysaire.

BRISAUD et MEIGE (1895) tentent de démontrer la similitude d'origine qui existe entre acromégalie et gigantisme ; pour ces auteurs, gigantisme et acromégalie ne sont qu'une seule et unique dystrophie se manifestant à deux âges, à deux périodes différentes de la croissance, et, pour reprendre les termes mêmes de BRISAUD (1896) : « L'acromégalie est le gigantisme de l'adulte, le gigantisme est l'acromégalie de l'adolescent ». Ces discussions seront par la suite reprises par HUCHARD et LAUNOIS (1903), LAUNOIS et ROY (1903-1904), etc...

2° Période de caractérisation histologique :

C'est BENDA (1901) qui, par l'étude de quatre pièces typiques, montre la nature granulaire, acidophile, éosinophile des cellules adénomateuses de l'hypophyse des acromégales ; dans sa description histologique il note la présence de cellules éosinophiles et chromophobes en proportion variable d'une pièce à l'autre ; par ailleurs, la charge granulaire des cellules chromophiles acidophiles est elle aussi variable d'une cellule à l'autre ; il retrouve les cellules géantes et plurinucléées, déjà signalées par P. MARIE et MARINESCO, caractéristiques de l'acromégalie : « ausschliesslich ungekörnte Zellen, vielkernige Zellen und runde Zellen von stärker abweichendem Typus vorhanden ».

Les cellules adénomateuses sont identiques aux cellules hypophysaires normales : « ...typischen acidophilen Körnungen des Zelleibs in unregelmässigem Wechsel der Menge. Kleine, etwa cylindrische Zellen mit spärlichen Körnschen, grosse polygo-

nale Zellen mit wenig Körnschen und einem diffus intensiv färbbaren Zellleib liegen bunt untereinandergemischt mit jenen auffälligsten Elementen der Hypophysis, die mit feinsten (acidophilen) Körnschen aufs dichteste vollgepfropft sind und sich durch ihre rundlichen Formen auszeichnen bekannten chromophilen Zellen Flesch's ».

Cette hyperplasie acidophile de l'hypophyse dans l'acromégalie fut retrouvée successivement par un très grand nombre d'auteurs, sous différentes dénominations :

— LAUNOIS et ROY (1903) : *épithélioma primitif à cellules éosinophiles* chez un géant acromégalique et diabétique ;

— BALLET et LAIGNEL-LAVASTINE (1904-1905) : *adénome* hypophysaire de structure uniforme à cellules éosinophiles et sidérophiles, chez une acromégale de 73 ans, dont l'hypertrophie pituitaire ne portait que sur le lobe glandulaire ;

— LEWIS (1904-1905) : hypophyse macroscopiquement normale, chez une acromégale décédée d'embolie cérébrale (évolution très courte de la maladie), mais avec *hyperplasie adénomateuse* des éléments éosinophiles ;

— BARRETT (1906) : « *sarcome hypophysaire* » à cellules présentant des granulations éosinophiles chez une acromégale de 33 ans, ménopausée et myxœdémateuse ;

— ALQUIER et SCHMIERGELD (1907) : *tumeur* constituée presque uniquement de cellules chromophiles, mais rarement granulaires, chez une femme de 32 ans, acromégalique.

Avant de poursuivre l'étude d'un certain nombre d'observations, quelques faits méritent d'être signalés ; CAGNETTO (1907) repose le problème des relations acromégalie-hypophyse :

« Ich habe zeigen können :

1. es gibt Akromegalie ohne Hyperplasie des glandulären Hypophysislappens ;

2. es gibt Akromegalie bei einer Hypophysischschwulst, die frei von funktionierenden Elementen ist (chromophilen Zellen) ;

3. es gibt Strümen der Hypophysis mit zahlreichen funktionfähigen Zellen und trotzdem besteht keine Akromegalie. »

En effet :

1. il existe des acromégalies sans hypertrophie hypophysaire [observations de HUCHARD et LAUNOIS (1903), de BLEIBTREU (1905) et de LEWIS (1904-1905)] ;

2. des cas d'acromégalies authentiques s'accompagnent de modifications hypophysaires, où les méthodes *classiques* de l'histologie sont impuissantes à déceler la présence de cellules acidophiles ;

3. il existe enfin des adénomes hypophysaires éosinophiles typiques, le plus souvent microscopiques et découverts au cours d'autopsies systématiques, surtout chez le veillard, *sans aucun signe d'acromégalie* [KRAUS (1914) ; LÖWENSTEIN (1907) ; ROUSSEY et OBERLING (1933) ; COSTELLO (1936)...] ; ce dernier auteur en a rencontré 75 sur 1.000 autopsies. Mais ceci n'est pas en contradiction formelle avec les données classiques sur l'acromégalie ; en effet, les cellules somatotropes se rencontrent normalement chez l'adulte, et en proportion toujours importante, aussi bien que chez le jeune.

4. Nous rajouterons à cette liste, un quatrième ordre de faits : on a pu décrire des cas d'acromégalie :

— AVEC HYPOPHYSE SCLÉREUSE : ces cas sont rares, il est vrai, et peuvent être expliqués comme une deuxième phase de l'évolution normale des adénomes hypophysaires, soit vers la sclérose, laissant une selle turcique élargie avec, en son intérieur, une petite hypophyse « en battant de cloche » [HUCHARD et LAUNOIS (1903) ; PRESBEANU (1909)], soit vers la dégénérescence maligne secondaire ;

— AVEC HYPOPHYSE HISTOLOGIQUEMENT NORMALE : dans ce cas, l'explication que l'on pourrait donner ne serait certainement pas convaincante si l'on ne rappelait pas l'observation d'ERDHEIM (1909) ; l'auteur observe un adénome éosinophile développé aux dépens de restes hypophysaires logés dans le corps du sphénoïde, alors que l'hypophyse cérébrale est histologiquement normale. A l'appui de ce fait, on connaît la relative fréquence de la persistance du canal crânio-pharyngien chez

les acromégales. On ne pourra donc affirmer que l'hypophyse est normale que lorsqu'on aura éliminé la possibilité d'hyperplasie éventuelle de restes embryonnaires, communément désignés sous le terme d'hypophyse pharyngienne [HABERFELD (1909)].

CUSHING (1912), dans sa monographie intitulée « pituitary disorders », donne un certain nombre d'arguments en faveur d'une « histologically demonstrable hyperplasia - primary on the case of acromegaly and gigantism » et considère que le problème ne pourra être définitivement résolu que par une expérimentation adéquate : « Experimental investigations... have made clear that hypophysial deficiency presumably of pars anterior - inhibits complete skeletal development » : ASCHNER (1912) a pu réaliser un infantilisme du squelette par hypophysectomie chez le jeune chien... « there is only one certain experimental method of inciting skeletal overgrowth, namely, by early castration, and it is probable, eunuchism is merely an expression of a secondary hypophysial hyperplasia. »

Cette expérimentation entrevue par CUSHING, apparaît finalement dans les travaux d'EVANS et LONG (1921) et d'EVANS (1923-1924), qui provoquent un gigantisme, chez le Rat, par injections intrapéritonéales d'extraits frais de lobe antérieur d'hypophyse.

Le fait que cette activité somatotrope réside dans la pars distalis de l'hypophyse, et qu'à l'autopsie des acromégales on retrouve une tumeur acidophile, permet d'attribuer la sécrétion de l'hormone de croissance aux cellules acidophiles anté-hypophysaires.

La découverte, quelques années plus tard, [SMITH et MAC DOWEL (1930)] d'une race de Souris naines dont l'hypophyse était dépourvue de cellules acidophiles, vient confirmer le bien-fondé de cette opinion.

DAVIDOFF (1925), dans un excellent travail d'ensemble sur l'acromégalie, montre l'association aux signes classiques de cette affection, d'un hypopituitarisme (aménorrhée, atrophie des organes génitaux...) qui se comprend aisément par l'action tumorale de l'adénome (compression, destruction du parenchyme hypophysaire sain) ; par contre, il trouve 4 % de *lactation pathologique* sur un total de 100 malades ; cette galac-

torrhée, relativement fréquente toutes proportions gardées, pose le problème de son origine dans cette affection ; nous y reviendrons un peu plus loin (17).

DOTT et BAILEY (1925), BAILEY et DAVIDOFF (1925), CUSHING et DAVIDOFF (1927) et BAILEY et CUSHING (1928) font le point des connaissances histologiques sur la question ; COURJON (1947) reprend ce problème dans sa thèse de médecine, puis plus tard, KERNOHAN et SAYRE (1956) et GUIOT et coll. (1958) ; nous envisagerons plus en détail les travaux de ces auteurs, à propos des données classiques sur l'acromégalie.

III. — Etude de quelques observations classiques

Nous présentons dans le tableau suivant, un certain nombre d'observations que nous avons choisies dans la littérature mondiale. Elles ne constituent en aucun cas une revue complète de la bibliographie, mais une sélection de quelques travaux plus particulièrement intéressants.

Nous pensons que cette limitation se justifie, du fait que beaucoup d'observations ne font état que du diagnostic anatomo-pathologique, et n'apportent donc aucune donnée histologique supplémentaire pour une meilleure connaissance de ces tumeurs.

IV. — Données histologiques classiques sur l'adénome acidophile

1° Fréquence par rapport aux adénomes hypophysaires :

Cette fréquence est difficile à évaluer avec précision et varie de façon considérable selon les statistiques. Cela est dû, au moins en partie, au fait que certains auteurs envisagent la question :

— soit sous un angle *chirurgical* (pièces prélevées à l'occasion d'interventions chirurgicales sur l'hypophyse), et le

(17) Nous n'aborderons pas le problème de la glycosurie si fréquente dans l'acromégalie ; elle peut être simplement rattachée à l'action diabétogène de l'hormone de croissance.

Auteurs et années	SEXE et AGE	DIAGNOSTIC ANATOMO-PATHOLOGIQUE	ASPECT CYTOLOGIQUE	A.N. C.M.	S.H.	NOTES
WURMBRAND 1909-1910	F. 30	Adén. malin	non granulaire		+	Aménorrhée
	F. 34	Adén. éosinophile	fines granulations cel. éosinophiles		+	Aménorrhée
	F. 33	Adén. malin	très granulaire	+		Aménorrhée
ERDHEIM - 1910	H. 43	Adén. éosinophile	très granulaire vacuolisé	++		
WITTE - 1911	H. 65	Adén. chromophobe	cel. éosinophiles typiques			Géant infantile
BAILLET et coll. 1911-1912	F. 61	Adén. éosinophile				
SORTI et coll. 1912	H. 76	Hypophyse normale				
CARNOT et coll. 1913	F. 58	Adén. éosinophile	cel. éosinophiles typiques	+	+	Diabète sucré
REINHARDT et coll. 1913	?	Adén. éosinophile	cel. éosinophiles typiques	+		Obésité
KRAUS - 1914	F. 34	Adén. mixte	acido, peu granulaires chromophobes			Diabète insipide
JENTZER - 1924	F. 54	Adén. malin	non granulaire	+		Aménorrhée
	F. 45	Adén. éosinophile	fines granulations			Gigantisme
	H. 24	Adén. acidophile	granulations α marginées	+		
BAILEY et DAVIDOFF 1925	H. 48	Adén. acidophile	granulations α marginées	+		
	H. 25	Adén. acidophile	très granulaire	+		Aménorrhée
	F. 22	Adén. éosinophile	granulations α	+		
CUSHING et DAVIDOFF 1927	H. 52	Adén. chromophile	cel. α et neutrophiles	+		
	H. 35	Tumeur chromophobe Adén. éosinophile	à l'intervention typique à l'autopsie		++	Gigantisme Obésité
	H. 34	Adén. éosinophile	granulations α			Diabète sucré Obésité
F. 51		Adén. éosinophile	peu granulaire	+		Diabète sucré

nombre d'adénomes éosinophiles est alors inférieur à la fréquence réelle ; on sait qu'anatomiquement, les adénomes acidophiles sont caractérisés par leurs faibles dimensions, et leur développement plus lent que les chromophobes ; ainsi, rares sont les acromégalies opérées ;

— soit sous un angle anatomo-pathologique, à l'occasion d'autopsies d'acromégales décédés ;

— soit sous un angle anatomo-pathologique, à l'occasion de nécropsies systématiques, et l'on sait le nombre d'adénomes acidophiles asymptomatiques découverts de cette manière.

Quoi qu'il en soit, les chiffres les plus classiquement donnés sont ceux de CUSHING (1912) ; 13 éosinophiles pour 43 adénomes ; CUSHING (1933) : 107 pour 385 ; VAUGHAN (1938) : 37 % ; GRANT (1948) : 14 % sur 71 ; BENNETT (1946) : 11,5 % ; DOTT et BAILEY (1925) : 23 % sur 162 ; ROUSSY et OBERLING (1933) : 2 pour 41 ; COURJON (1947) : 13 %...

Personnellement, nous en présenterons 2 cas pour 22 adénomes.

2° Données histologiques et cytologiques classiques :

a) ARCHITECTURE :

Bien que cette question ait actuellement perdu beaucoup de son intérêt, nous en dirons cependant quelques mots.

Les anciens auteurs distinguaient 2 types d'adénomes :

1. *les adénomes typiques d'acromégalie* [notion qui apparaît clairement dans la thèse de PUECH (1932)] où les cellules tumorales sont disposées sans ordre ; en d'autres termes, ils correspondent au type diffus ;

2. *les adénomes atypiques d'acromégalie*, où la disposition des cellules rappelle l'aspect de l'hypophyse normale, disposition trabéculaire ou alvéolaire (caractéristique de l'hypophyse de gestation).

Fréquemment, ces deux aspects sont associés dans l'adénome et on pourra y distinguer 3 régions :

— une zone périphérique d'hyperplasie simple, faisant la transition avec le parenchyme hypophysaire sain ;

- une zone intermédiaire, zone atypique de l'adénome ;
- une région centrale typique où les cellules adoptent le mode de disposition diffus [PUECH (1932)].

En fait cette distinction est rarement reconnue sur les pièces provenant d'interventions chirurgicales, et n'est souvent valable que pour de petits adénomes.

Tout ceci laisse supposer que la plupart des adénomes éosinophiles appartiennent au type diffus [KERNOHAN et SAYRE (1956)], et c'est ce qui ressort des quelques observations que nous avons pu étudier. Tous les auteurs ne sont cependant pas d'accord à ce sujet ; COURJON (1947) note fréquemment une disposition trabéculaire ; KERNOHAN et SAYRE (1956) auraient rencontré le type papillaire ; dans les observations que nous avons réunies, on rencontre le type alvéolaire ; comme on le voit, toutes les dispositions ont été signalées dans l'adénome éosinophile, le type diffus étant de loin le plus fréquent. Nous n'en saurions tirer de conclusions.

b) DONNÉES HISTOLOGIQUES :

— L'adénome acidophile est-il une *formation encapsulée* ? En général non. Ce qui a pu être décrit comme une capsule n'est en fait qu'un reliquat de parenchyme hypophysaire qui, comprimé par l'adénome, est transformé en une bande étroite, pseudo-capsulaire où les travées cellulaires hypophysaires et les axes conjonctivo-vasculaires sont disposés parallèlement. Si les cellules éosinophiles dans la zone comprimée, sont identiques à celles de l'hypophyse normale, il n'en est pas de même des basophiles qui peuvent s'hyperplasier ou prendre un aspect homogène parfois vacuolisé.

— Le *stroma conjonctif* est en général réduit, grêle, différenciant l'adénome acidophile de l'adénome chromophile avec panhypopituitarisme [KLOTZ, RACADOT et OLIVIER (1964)].

— Les cellules peuvent être dissociées par une substance interstitielle (et c'est souvent le cas, notamment en ce qui concerne les adénomes à petites cellules rondes).

— Des *hémorragies* intraadénomateuses s'y rencontrent fréquemment (suffusions hémorragiques dissociant les cellules

adénomateuses, et aboutissant par places à des îlots de nécrose surtout au centre de la tumeur).

— On a pu y décrire des *kystes ciliés*, comme on en observe aussi dans l'adénome chromophile, voire dans l'hypophyse normale (nous en avons souvent découvert dans l'adénohypophyse du Hamster doré), formations interprétées comme des vestiges de la poche de RATHKE embryonnaire.

— Enfin, la présence de cellules pigmentaires a pu être signalée dans les tumeurs hypophysaires des acromégales ; ce fait ne semble pas devoir être considéré comme spécifique car :

- il est relativement rare ;

- des cellules à pigments analogues ont pu être observées dans le lobe intermédiaire, plus fréquemment dans le lobe nerveux, et dans des tumeurs hypophysaires de toute autre nature.

c) DONNÉES CYTOLOGIQUES :

— les *cellules adénomateuses* ressemblent classiquement aux cellules hypophysaires normales : «eine treue Kopie der normalen Eosinophilen», écrit ERDHEIM (1910). Par contre, leur forme est très variable. Dans la majorité des cas, il s'agit de cellules rondes ou cubiques, disposées le long de grêles tractus conjonctivo-vasculaires ; mais de temps en temps elles peuvent être isolées. Le corps cellulaire est en général volumineux, à limites nettes, mais il simule parfois l'aspect des lymphocytes lorsqu'il est très réduit ; ERDHEIM (1926), suivant la forme des cellules, distingue 2 types d'adénomes :

- « von perithelartigem Typus » où les cellules adénomateuses possèdent les mêmes caractères que les éléments homologues de l'hypophyse normale ;

- « von Typus eines Rundzellensarkoms » : où les cellules rondes, petites, présentent toutes le même aspect et peuvent être confondues avec une lésion sarcomateuse ;

— les *noyaux cellulaires* montrent un polymorphisme remarquable, qui suffit à lui seul et lorsqu'il est typique, à poser le diagnostic d'adénome acidophile d'acromégalie ; c'est ainsi que l'on a pu décrire des noyaux de toutes dimensions (aniscaryose) et formes : polyplôides, monstrueux, irréguliers (en

bâtonnets, en accents circonflexes, réniformes, lobulés...), et même des cellules plurinucléées. Parallèlement, les cellules géantes y sont fréquemment rencontrées [P. MARIE et MARINESCO (1891) ; BAILEY et DAVIDOFF (1925) ; COURJON (1947) ; KERNOHAN et SAYRE (1956) ; BRION et FANJOUX (1958)...]. En général, les noyaux sont relativement gros et montrent des signes nets d'activité (gros nucléoles) ; les mitoses y sont rares ;

— *l'aspect du cytoplasme* des cellules adénomateuses est lui-même variable : hyalin, homogène, très éosinophile mais non granulaire ; ce caractère décrit entre autres dans l'observation d'ALQUIER et SCHMIERGELD, semble correspondre à des lésions post-mortem de pycnose cellulaire. Parfois, l'aspect des cellules peut être basophile, mais d'un basophilisme vrai, en rapport avec un développement considérable des formations ribonucléiques, qui témoigne de leur hyperactivité, surtout si l'on fait la relation avec la très grande évolutivité de ces adénomes.

Signalons enfin, comme autre signe d'hyperactivité cellulaire, la présence d'une formation hyaline, déprimant parfois le noyau, et qui correspond à la macula de ROMEIS, la flaque juxtanucléaire des Anglo-saxons, en d'autres termes, l'image négative de l'appareil de Golgi ;

— *les granulations de type α* observées dans les hypophyses d'acromégales, paraissent très variables d'un adénome à l'autre, et d'une cellule à l'autre ; les cellules acidophiles sont à des stades différents de charge granulaire et tous les intermédiaires peuvent exister entre la cellule acidophile identique à celle de l'hypophyse normale, et la cellule chromophobe qui mérite dans ce cas le nom de cellule dégranulée (« Entgranulierte Zelle »). Ce fait avait déjà été rapporté par BENDA (1901) ; BAILEY et CUSHING (1928) distinguent ainsi 6 groupes de transition entre les éléments acidophiles granulaires denses et les éléments chromophobes : « there is a definite relationship between the number of alpha-granules in a hypophysial adenoma and the intensity of the associated acromegalic syndrome. »

Parmi les groupes intermédiaires peu granuleux, associant les séméiologies d'acromégalie et d'hypopituitarisme, ces auteurs décrivent « l'acromégalie fugitive » caractérisée par la succession dans le temps d'un syndrome hyperpituitarien

(l'acromégalie), puis d'un hypopituitarisme. DOTT et BAILEY (1925) individualisent à ce sujet l'adénome mixte, sur lequel nous reviendrons plus loin, et qui est constitué par des cellules à rares granulations « souvent périphériques, et par des cellules chromophobes.

La taille même des granulations semble variable d'un adénome à l'autre ; elles paraissent en général plus fines que celles des cellules « acidophiles » normales, et ont tendance à prendre une situation marginale. Une explication de ce phénomène pourrait être envisagée à la lumière des travaux récents de PASTEELS (1965) : pour lui, la taille des granulations somatotropes observées en microscopie électronique, varierait en fonction des phases d'activité de la cellule ; la présence de grosses granulations correspondrait à une phase de stockage ; inversement, la phase de vidange cellulaire s'accompagnerait d'une réduction de leur taille.

SCHELIN (1962) distingue 3 groupes de cellules suivant le degré de charge granulaire :

Groupe I : cellules très granulaires, à petits noyaux foncés, analogues aux cellules éosinophiles normales de l'adénohypophyse ;

Groupe II : cellules à granulations plus rares, généralement dispersées dans tout le cytoplasme ; dans quelques cellules, ces granulations adoptent une disposition marginale ;

Groupe III : cellules d'aspect chromophobe. Dans ce groupe, les éléments présentent un cytoplasme abondant ou rare, à limites peu nettes et noyau vésiculeux. En fait, cette troisième catégorie d'adénomes, correspond aux adénomes mixtes.

Cette distinction présente un intérêt pratique indiscutable ; en effet, si les adénomes à cellules très granulaires sont de petites tumeurs à potentiel évolutif modéré, il n'en est pas de même des deux groupes suivants qui, plus fréquents, combinent à des degrés divers les signes d'hyperpituitarisme et d'agression locale tumorale ; ils peuvent être considérés comme hyperfonctionnels, aboutissant à une dégranulation rapide avec une évolutivité extrême.

Ainsi, la maladie de Pierre MARIE et le gigantisme acromégalique sont dus classiquement à un adénome acidophile à

granulations α (cellules somatotropes de la nomenclature moderne), dans sa *forme typique*. Ces cellules, de formes variées, de charges granulaires très différentes, présentent des caractères cytologiques d'hyperactivité, et sont disposées au sein même de l'adénome ou de l'hyperplasie de façon variable : diffuse le plus souvent (adénome typique des anciens auteurs) parfois cordonale, alvéolaire, voire papillaire.

L'adénome associe en proportions très variables des cellules à charge granulaire importante et des cellules qui méritent le nom de dégranulées et non de chromophobes, toujours en nombre relativement réduit. Macroscopiquement, il s'agit toujours d'un petit adénome, à potentialité évolutive peu importante. Les adénomes acidophiles asymptomatiques des vieillards peuvent être rattachés à ce type. Cliniquement, l'acromégalie est typique mais peu évolutive ; les signes tumoraux sont réduits, et si l'atteinte de la fonction génitale est fréquente, par contre les fonctions de la thyroïde et des surrénales sont en général respectées.

A côté de cette forme typique, existent des *adénomes atypiques* : « chromophobes », « basophiles », « mixtes », associant une séméiologie d'hyperpituitarisme avec celle d'un hypopituitarisme. Dans ces formes, l'évolutivité est beaucoup plus importante, et les signes cytologiques d'hyperactivité remarquables ; elles rassemblent au sein d'une même tumeur des cellules acidophiles peu granulaires, dont la margination périphérique des grains atteste l'existence d'un processus d'excrétion hyperactif, et des cellules « chromophobes » en nombre important, dont l'aspect est toujours hyperfonctionnel ; nous avons vu que ces éléments peuvent être parfois confondus avec des cellules « basophiles » et qu'il s'agit en fait d'un basophilisme vrai du cytoplasme dû à l'importance des ribonucléines.

V. — Etude de quelques données récentes

1° Essai de classification et problèmes de nomenclature :

Nous avons vu précédemment que l'acromégalie pouvait relever soit d'un adénome à cellules acidophiles, soit d'un adénome histologiquement « chromophobe », voire d'un « adé-

nome mixte », associant en proportions variables, des cellules éosinophiles en général peu granulaires, et des cellules chromophobes.

En fait il semble que l'on puisse classer actuellement ces adénomes en deux grands groupes [YOUNG, BAHN et RANDALL (1965)] :

- les adénomes typiques d'acromégalie ;
- les adénomes atypiques.

1. Les auteurs voient dans les ADÉNOMES TYPIQUES d'acromégalie les hyperplasies pathologiques développées aux dépens des cellules éosinophiles (à fonction somatotrope), qui gardent les caractères cytologiques des cellules normales de l'antéhypophyse, en particulier en ce qui concerne la charge granulaire.

Ce groupe correspond à l'adénome acidophile typique des classiques, au groupe I de SCHELIN (1962) et aux adénomes à cellules orangeophiles par la méthode tétrachrome d'HERLANT [KLOTZ, RACADOT et OLIVIER (1964)].

2. Les ADÉNOMES ATYPIQUES de YOUNG et coll. comprendraient les formations décrites sous le nom d'adénomes chromophobes (groupe III de SCHELIN), ou d'adénomes mixtes dans lesquels les deux types de cellules acidophiles et chromophobes sont rencontrés (groupe II de SCHELIN). En fait, la plupart des tumeurs atypiques appartiennent au type mixte ; la notion d'adénome chromophobe « devrait être réservée aux adénomes sans manifestation d'hypersécrétion endocrinienne » ; « ces adénomes mixtes se distinguent des adénomes chromophobes stricto sensu » [KLOTZ, RACADOT et OLIVIER (1964)].

Nous verrons plus loin les différences entre adénome chromophobe vrai, inerte, et adénome mixte.

A ce groupe, on pourrait encore rattacher les *adénomes malins* d'acromégalie, terme général qui englobe les dénominations plus anciennes d'adéno-épithéliome et d'épithélioma. Cette appellation d'adénome malin, lorsqu'il existe une séméiologie d'hyperpituitarisme, nous paraît préférable à celle d'épithélioma, surtout si l'on peut mettre en évidence la présence de cellules granulaires dans la tumeur.

2° Corrélations anatomo-cliniques :

Cette distinction entre adénomes typique et atypique n'est pas sans intérêt du point de vue des corrélations anatomo-cliniques. En effet, devant une acromégalie très évolutive, on peut s'attendre histologiquement à trouver un adénome atypique, et inversement, la constatation d'un adénome atypique sur les coupes devra faire réserver le pronostic. Effectivement, si les adénomes typiques sont en général de petits adénomes à potentiel évolutif peu important, les adénomes atypiques eux, combinant à des degrés divers les signes d'hyperpituitarisme et d'agression locale par la tumeur, sont très actifs [SCHELIN (1962) ; YOUNG, BAHN et RANDALL (1965)].

Ainsi, l'évolutivité des adénomes hypophysaires associés à l'acromégalie serait inversement proportionnelle au degré de granulation de l'adénome, ce qui rejoint les assertions de CUSHING (1912) ; ces adénomes aboutissant à une dégranulation rapide sont d'une évolutivité extrême.

Cependant, il faut le noter ici, beaucoup d'adénomes sont « dégranulés » par la fixation d'une part, et d'autre part certaines techniques de colorations utilisées par divers auteurs, ne permettent pas d'apprécier correctement le degré de granulation ; nous éliminons ici, bien sûr, les prélèvements post-mortem tardifs, qui ne peuvent servir en aucun cas à une étude cytologique précise.

3° Etude cytologique et ultrastructurale des adénomes typiques :

a) EN MICROSCOPIE OPTIQUE :

Nous ne reviendrons pas sur les caractères classiques de ces adénomes, nous en avons déjà longuement parlé plus haut. Par contre, l'application des méthodes actuelles d'investigation a permis de montrer qu'ils sont constitués par un type cellulaire unique dont les granulations sont électivement colorées par l'orange G, que ce soit par la méthode tétrachrome d'HERLANT [KLOTZ, RACADOT et OLIVIER (1964)] ou par l'orange G contre-colorant un PAS ou une fuchsine paraldéhyde. Nous rappellerons brièvement l'affinité tinctoriale de ces granulations pour

les colorants acides (éosine, érythrosine, phloxine, fuchsine acide, azocarmin...) ; de plus, comme nous avons pu le vérifier, on peut colorer électivement en violet les granulations de ces cellules par la fuchsine paraldéhyde suivie de la méthode d'HERLANT [BUGNON (1965), communication personnelle].

— Par la méthode tétrachrome, elles se différencient aisément des deux autres types « acidophiles » de l'hypophyse : cellules à prolactine dont les granulations, beaucoup plus volumineuses, se colorent en rouge vif par l'érythrosine, et cellules corticotropes à très fines granulations érythrosinophiles.

— Elles ne sont pas colorées par les méthodes histo-chimiques habituelles (PAS, bleu Alcian à pH3 ou 0,2...) ni par la fuchsine paraldéhyde. Cependant, certains auteurs [YOUNG, BAHN et RANDALL (1965)] y retrouvent quelques granulations PAS-positives. Nous ne pensons pas qu'il s'agisse d'une réaction spécifique des cellules somatotropes : d'une part, des cellules hypophysaires non tumorales peuvent se trouver incluses au sein de l'adénome ; d'autre part une hyperplasie « basophile » est fréquemment associée à un adénome éosinophile ; enfin, de telles granulations ont été signalées à plusieurs reprises dans des adénomes chromophobes.

SCHELIN (1962) signale aussi la présence d'inclusions PAS-positives qui se colorent par le noir Soudan B et présentent une auto-fluorescence jaune forte, comme dans les adénomes chromophobes ; elles correspondraient à des enclaves lipidiques.

— La charge granulaire est variable d'un adénome à l'autre et d'une cellule à l'autre au sein d'une même tumeur. On peut déceler dans certaines cellules une zone juxtanucléaire arrondie se colorant en bleu pâle au tétrachrome d'HERLANT ; elle correspond à l'image en négatif de l'appareil de GOLGI, attestant l'activité certaine de ces éléments.

— *En somme*, en microscopie optique, les données modernes ne font que confirmer les données classiques.

Il est à noter que la concentration en hormone somatotrope au sein même de la tumeur est importante (YOUNG et coll.) ; il semble donc qu'il existe une relation étroite entre l'importance de la charge granulaire et les taux hormonaux obtenus.

b) EN MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE :

En microscopie électronique les travaux de SCHELIN (1962), GUSEK (1962), KLOTZ, RACADOT et OLIVIER (1964), RACADOT, OLIVIER, PORCILE, DE BRYE et KLOTZ (1964), OLIVIER, PORCILE, DE BRYE et RACADOT (1964), PORCILE (1965), ont montré que les cellules adénomateuses sont analogues aux cellules somatotropes de l'hypophyse normale de l'Homme et des Mammifères. Le fait le plus marquant est leur grosse densité granulaire. Les *granulations* ont une dimension moyenne de 300 m μ (200 à 400 m μ), une densité électronique moyenne, et certaines sont bordées par une simple membrane. Leur forme est sphérique ou ovoïde. L'*appareil de Golgi*, en général peu développé, composé surtout de microvésicules, est situé au voisinage du noyau ; on peut observer à son niveau des granulations en formation. L'*ergastoplasme* se présente sous forme de sacs bordés de ribosomes, en général en petit nombre. Les *mitochondries* normales ou paranormales sont allongées, à crêtes fines, régulières, parallèles, et à matrice claire. Leur nombre n'apparaît pas sensiblement augmenté.

Les cellules offrent une forme assez régulière ; les espaces intercellulaires sont importants. Quelques anomalies sont observées : « flaques à brodure osmiophile, structures filamenteuses, mitochondries à crêtes espacées, probablement en division ».

4° Les adénomes atypiques d'acromégalie :

A ce groupe appartiennent les *adénomes mixtes* que nous étudierons plus loin. Existe-t-il des adénomes hypophysaires, qui ne soient pas des adénomes mixtes et qui puissent être classés dans ce groupe ? Théoriquement, on peut concevoir des adénomes à cellules somatotropes dégranulées, catalogués comme chromophobes, et dans lesquels la microscopie électronique mettrait en évidence des granulations de type somatotrope uniquement. En fait, aucune observation de ce genre n'existe, à notre connaissance, dans la littérature moderne. Ce groupe paraît être encore à définir du point de vue ultrastructural ; en effet, les quelques publications récentes concernant ces

adénomes font état de types cellulaires mixtes ou de deux types cytologiques différents coëxistant dans le même adénome.

Le problème de leur existence réelle reste donc en suspens.

Quant à l'*adénome malin*, il n'existe, là non plus, aucune observation ultrastructurale récente à son sujet. Le problème de la malignité des adénomes hypophysaires semble loin d'être résolu ; les critères classiques de malignité ne semblent pas devoir être applicables à l'hypophyse, en dehors des cas assez rares où des métastases peuvent être retrouvées et où le caractère local malin est manifeste (érosion de la selle turcique par exemple). Nous n'insisterons donc pas davantage sur cette question.

VI. — Adénomes mixtes et acromégalie

On ne peut pas faire entrer dans le cadre de l'adénome mixte :

1. de simples phénomènes réactionnels, tels qu'une hyperplasie basophile ou plus fréquemment acidophile ou voisinage d'un adénome ; un adénome chromophile authentique pourra, dans son développement initial, donner des signes d'hyperfonctionnement d'une lignée cellulaire chromophile sans que l'on puisse parler d'adénome mixte, mais d'éosinophilisme ou basophilisme réactionnel de défense ou de compensation [COURJON (1947)] ;

2. les adénomes chromophobes comportant quelques cellules chromophiles englobées par le processus tumoral ;

3. les adénomes acidophiles ou basophiles typiques comportant au sein même de la tumeur quelques cellules chromophobes qui ont ici valeur d'éléments dégranulés.

Le véritable adénome mixte serait une association de deux adénomes nettement différents [COURJON (1947)].

On sait qu'il existe cliniquement des syndromes pluriglandulaires d'origine hypophysaire ; les observations d'acromégalie avec hyperthyroïdie ou hypercorticisme ne sont pas rares. De même, l'association d'un hyperpituitarisme isolé (acromé-

galie), et d'un déficit des autres fonctions antéhypophysaires (syndrome adiposo-génital, insuffisances thyroïdienne et cortico-surrénalienne) est encore plus fréquente. Il faut faire une place dans ce groupe d'affections à l'association acromégalie-aménorrhée-galactorrhée qui pourrait théoriquement relever d'un adénome mixte.

On peut ainsi prévoir histologiquement plusieurs types d'adénomes mixtes :

- adénome basophile-chromophobe ;
- adénome basophile-éosinophile ;
- adénome éosinophile-chromophobe.

En fait, le contexte d'adénome mixte a été bien élargi, puisque, nous le verrons, certains adénomes « chromophobes » sont de véritables adénomes mixtes.

1° Historique :

BENDA (1901), dans sa description initiale de l'adénome acido-phile associé à l'acromégalie, fait état de cellules à différents degrés de charge granulaire ; il admet une transition entre la cellule acidophile vraie et la cellule chromophobe, et décrit un certain nombre de types intermédiaires. Par ailleurs dans un cas au moins, il montre l'association dans un même adénome, de rares cellules éosinophiles et de nombreuses cellules chromophobes, préfigurant ainsi ce que plus de vingt ans après, DOTT et BAILEY (1925) nomment « mixed-cells adenomas », chez des sujets présentant cliniquement des signes de dyspituitarisme.

Quelques années plus tard, BAILEY et CUSHING (1928), décrivent l'*acromégalie fugitive*, qui réalise une association successive dans le temps d'un syndrome acromégalique généralement très fruste : « the constitutional evidences of glandular over-secretion are so slight or so masked by signs of glandular insufficiency that they have usually been disregarded. », et d'un hypopituitarisme.

ROUSSY et OBERLING (1933), font une place à l'adénome mixte dans leur classification.

Puis DECHAUME, GIRARD et COURJON (1946), COURJON (1947) reprennent cette question d'un point de vue clinique et anatomo-pathologique.

MÜLLER et coll. (1954) en font une étude d'ensemble, et indiquent un certain nombre de critères histologiques permettant de les différencier des adénomes chromophobes « stricto sensu ».

Plus récemment, GUSEK (1962), SCHELIN (1962), RACADOT et coll. (1964) en présentent une étude ultrastructurale.

Tout cela paraîtrait relativement simple, si le terme d'adénome mixte servait à désigner un groupe de formations dont nous donnerons les caractères histologiques dans le chapitre suivant ; mais en réalité, un certain nombre de dénominations diverses a été employé : COURJON (1947) sépare ainsi l'adénome mixte composé de deux catégories cellulaires nettement différentes, de l'adénome type intermédiaire ou à cellules de transition de KRAUS.

Dans la thèse de SCHERRER (1961), cette distinction n'apparaît plus, et les adénomes mixtes se trouvent alors divisés en deux sous-groupes :

— les adénomes de type cellulaire incertain, qui correspondent aux adénomes intermédiaires ou de transition ;

— les adénomes caractérisés par l'association de deux types cellulaires différents (adénomes mixtes de COURJON).

Dans les travaux de MÜLLER (1954), MÜLLER et WALTER (1954), BRILMAYER, MARGUTH et MÜLLER (1957), l'adénome « von Mischtyp » est individualisé cliniquement et histologiquement par rapport à l'adénome chromophobe : les auteurs considèrent que certains adénomes chromophobes sont en fait mal dénommés et correspondent à une symptomatologie clinique mixte.

2° Cliniquement :

L'aspect endocrinien des adénomes mixtes [MÜLLER (1954)] est assez caractéristique. Il associe acromégalie fugitive ou syndrome cushingoïde, à des manifestations d'hypopituitarisme. Des troubles de la fonction sexuelle sont mis en évidence dans 39 % des cas [BRILMAYER et coll. (1957)]. La fonction cortico-surrénalienne reste normale, voire augmentée, contrairement à ce qui se passe dans l'adénome chromophobe.

De plus existent des signes de la série tumorale que nous n'envisagerons pas.

Fait intéressant, alors que l'âge préférentiel de l'adénome chromophile se situe entre 40 et 50 ans, l'adénome mixte touche des sujets plus jeunes, entre 20 et 30 ans.

3° Données histologiques concernant les adénomes mixtes :

Le plan adopté ici sera un peu différent de celui exposé en introduction ; ceci est dû à la complexité du problème envisagé.

Nous examinerons d'abord l'évolution des idées sur l'histologie et la signification de l'adénome mixte ; puis nous exposerons les particularités histologiques qui différencient ces tumeurs de l'adénome éosinophile et de l'adénome chromophile : en effet, on a pu dire que l'adénome mixte est un adénome dont les cellules présentent les caractères des cellules éosinophiles de l'acromégalie mais sans granulations ; on l'a défini aussi comme un adénome chromophile pur, ou pouvant comporter quelques granulations, ou bien encore comme une association de deux types cellulaires fondamentalement distincts : cellules éosinophiles et cellules chromophobes vraies [COURJON (1947), SCHERRER (1961)]. Il semblerait par conséquent que la définition clinique soit la meilleure.

Quant à sa signification, certains auteurs se basant sur l'évolution clinique, pensent que l'adénome, initialement acidophile, pourrait évoluer en tumeur chromophile vraie, soit par transformation cellulaire, soit par épuisement de l'activité sécrétoire au profit de l'activité prolifératrice. D'ailleurs [CUSHING (1910)], un adénome chromophile peut très bien, après un certain temps d'évolution, bloquer ou détruire les possibilités sécrétoires de la glande saine ; le résultat final fonctionnel est alors orienté vers l'hypopituitarisme. En outre, dans certains cas d'hypopituitarisme paraissant primitif, on pourrait trouver dans l'anamnèse, une tendance précoce à l'hyperpituitarisme ; c'est ce que CUSHING appelle « dyspituitarism ». Ainsi l'adénome chromophile se développant initialement, pourrait acquérir les caractères sécrétoires les plus divers au cours de son évolution (exemple : syndromes pluriglandulaires à bascule).

Une autre hypothèse pathogénique serait qu'autour d'un adénome chromophile vrai, pourrait se constituer une prolifération éosinophile assez intense pour donner une traduction clinique d'acromégalie.

En fait, si des arguments existent en faveur de l'une ou l'autre de ces hypothèses, ces formations n'entrent certainement pas dans le cadre de l'adénome mixte qui, comme nous le verrons, présente des caractères histologiques très particuliers le différenciant des adénomes acidophiles et chromophobes « stricto sensu ». Il est même vraisemblable que beaucoup d'adénomes désignés sous le terme « d'adénomes mixtes », n'en sont pas réellement. Inversement, beaucoup d'adénomes chromophobes sont en réalité des adénomes mixtes.

a) EVOLUTION DES IDÉES :

Nous avons signalé que DOTT et BAILEY (1925), les premiers, ont individualisé un type d'adénome dans lequel les cellules tumorales ressemblent histologiquement aux cellules acidophiles, mais en diffèrent par le peu de granulations cytoplasmiques, réduites à un mince liséré périphérique. Ils en décrivent trois variétés :

I. *cellules d'aspect acidophile*, à noyaux réniformes, multiples ; elles ne contiennent que peu ou pas de granulations ;

II. *cellules d'aspect chromophile* mais présentant une couronne périphérique de granulations alpha ;

III. *cellules d'aspect chromophile*, et dont le cytoplasme faiblement colorable, renferme quelques granulations éparses faiblement éosinophiles.

ROUSSY et OBERLING (1933) séparent l'adénome mixte, mêlant en proportions variables les cellules éosinophiles et chromophobes, de l'adénome type intermédiaire. Les adénomes de type intermédiaire « sont formés, ainsi que l'indique leur nom, par des cellules qui se placent, du point de vue structural, entre les éléments chromophobes et chromophiles, et répondent aux cellules de transition de l'hypophyse normale... Un certain nombre de ces cellules présente des granulations chromophiles plus ou moins nombreuses, disséminées à la partie périphérique du corps cytoplasmique ».

TÖNNIS, MÜLLER et BRILMAYER (1953), MÜLLER et WALTER (1954), BRILMAYER, MARGUTH et MÜLLER (1957) définissent clairement l'adénome mixte par ses caractères histologiques et cliniques propres; ils en font un groupe distinct de l'adénome acidophile et de l'adénome chromophobe.

b) CARACTÈRES HISTOLOGIQUES DES ADÉNOMES MIXTES :

De par leurs aspects structuraux les adénomes mixtes ressemblent aux adénomes acidophiles.

1. *Leur architecture* : elle reproduit à des degrés divers celle de l'hypophyse normale; en particulier la disposition alvéolaire y est fréquente, les formations acineuses nombreuses. Cependant le type diffus peut aussi se rencontrer.

2. *Leur vascularisation* : elle est très riche, les capillaires pouvant délimiter des alvéoles de tissu tumoral; les suffusions hémorragiques y sont très souvent observées. MÜLLER et WALTER pouvaient écrire en 1954 : « Reichliche Vaskularisierung spricht für den sogenannten Mischtyp, wenn ein deutig chromophile Adenom ausgeschlossen werden können ».

3. *Le stroma conjonctif* : il est rare et clairsemé.

c) CARACTÈRES CYTOLOGIQUES DES ADÉNOMES MIXTES :

1. *Les cellules adénomateuses* : elles présentent les caractères des cellules acidophiles, sans les granulations (« entgranulierten chromophilen Zellen »), se différenciant ainsi des cellules chromophobes.

Les cytoplasmes sont fréquemment parsemés de rares granulations éosinophiles et de granulations PAS-positives; est-ce à dire qu'un certain nombre d'adénomes mixtes soit formé de cellules répondant au type mucoïde de l'hypophyse normale? Il n'est pas possible actuellement de répondre à cette question.

L'acide ribonucléique, très répandu dans ces éléments, leur confère une basophilie vraie, qui a pu quelquefois être source de confusion avec les cellules dites « basophiles » de l'anté-hypophyse.

Certaines cellules peuvent présenter de grosses vacuoles cytoplasmiques.

Souvent, on observe au voisinage du noyau une zone basophile, PAS-positive, la « juxtanukleär Fleck » des auteurs allemands ; elle correspond à la zone hypertrophiée de Golgi.

2. *Les noyaux* : ils présentent un polymorphisme remarquable : fréquemment vacuolisés, ils prennent des formes très variées ; les noyaux géants ne sont pas rares et très souvent les cellules sont plurinucléées.

Les mitoses normales peuvent se rencontrer, mais en nombre moins important que dans les adénomes chromophobes.

Les nucléoles apparaissent plus développés que dans les adénomes chromophobes.

BRILMAYER et coll. (1957), signalent la présence d'images dites « d'endocytogénèse », qui sont rarement retrouvées dans les adénomes chromophobes.

Ces faits permettent de différencier l'adénome mixte de l'adénome chromophobe ; nous les présentons résumés dans le tableau suivant, inspiré du travail de BRILMAYER et coll. (1957).

CRITERES	ADENOMES CHROMOPHOBES	ADENOMES MIXTES
vascularisation	faible	riche
granulations	absentes	présentes : éosinophiles PAS-positives
disposition	cohésion cellulaire importante	petits îlots, alvéoles formations acineuses
ARN cytoplasmique	peu ou pas	présent
noyaux	isomorphes	polymorphes
cellules multinucléées	absentes	très fréquentes
mitoses	+ à ++	+
endocytogénèse	très rare	presque toujours présente
zone de Golgi	absente	présente
nucléoles	peu développés	bien développés

Cet aspect histologique de l'adénome mixte correspond à une formation hyperactive.

4° Quelques données récentes sur les adénomes mixtes :

a) EN MICROSCOPIE OPTIQUE :

RACADOT, OLIVIER, PORCILE, DE BRYE et KLOTZ (1964), ont pu observer récemment une tumeur hypophysaire provenant d'un sujet acromégalique qui cliniquement, se présentait avec une symptomatologie mixte (obésité sans hypercorticisme, aménorrhée avec FSH inférieure à 5 u.S.).

L'examen de la tumeur au microscope optique montre qu'elle a un aspect relativement homogène ; les cellules, de petite dimension, ont tendance à s'isoler les unes des autres ; leurs noyaux, volumineux par rapport au cytoplasme, sont pourvus de gros nucléoles. Souvent ceux-ci prennent un aspect réniforme, et dans leur concavité, une grosse enclave d'aspect hyalin peut être observée. Le cytoplasme, peu colorable, est agranulaire.

Le stroma est grêle et peu fourni.

Les auteurs retrouvent quelques cellules « acidophiles » granuleuses, correspondant à des éléments somatotropes ou à prolactine, et ne manifestant pas de signes d'hyperactivité ; de même existent de petits îlots résiduels de cellules « basophiles » gonadotropes et thyroïdotes.

Comme on le voit, cet aspect correspond tout à fait à celui de l'adénome mixte décrit plus haut. Il n'y a donc rien à rajouter.

b) EN MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE :

1. *Les coupes semi-fines* apparaissent plus hétérogènes que les coupes à paraffine (RACADOT et coll.) ; elles montrent la présence de deux types cellulaires : l'un clair, dont le cytoplasme semble extrêmement vacuolisé, et l'autre sombre. Les noyaux sont souvent incisurés, d'autres sont pycnotiques.

2. *Sur les coupes ultrafines : les granulations* se présentent sous forme de deux types distincts, pouvant coexister dans la même cellule. Nous noterons au passage, que la présence de ces deux types de granulations avait déjà été signalée par GUSEK (1962) dans des adénomes hypophysaires associés à l'acro-

mégalie, et par SCHELIN (1962) dans des adénomes chromophobes :

— certaines granulations, en petit nombre et toujours dispersées, présentent un diamètre de 300 à 400 m μ ; leur densité électronique est comparable à celle des granulations des cellules somatotropes. Cette constatation suffit à expliquer l'acromégalie, et à entrevoir le lien qui existe entre l'adénome mixte et l'adénome « acidophile ». L'extrême rareté de ces granulations dans ce type d'adénome est à souligner ; elle rend compte du caractère « chromophobe » de la tumeur en microscopie optique ; elle reste d'ailleurs actuellement inexplicable.

Ces granulations se présentent sous forme arrondie ou ovale, bordées d'une simple membrane de 60 à 80 Å d'épaisseur ; entre le corps granulaire et la membrane, existe un espace clair de 150 à 200 Å [GUSEK (1962)] ;

— un deuxième type de granulations, d'un diamètre compris entre 100 et 125 m μ , sortant des limites de visibilité du microscope optique et déjà signalé par SCHELIN (1962) dans certains adénomes chromophobes, forme une population beaucoup plus abondante et homogène. Leur structure comporte aussi une membrane périphérique et un espace clair entourant le corps dense de la granulation. Fait intéressant, leur disposition est surtout marginale ; elles peuvent se rencontrer associées ou non à des granulations somatotropes.

Les mitochondries [PORCILE, DE BRYE et RACADOT (1964) ; OLIVIER, PORCILE, DE BRYE et RACADOT (1964) ; RACADOT et coll. (1964) ; PORCILE (1965)] présentent de nombreuses anomalies ; elles augmentent en nombre, diminuent en taille et prennent un aspect gonflé, vacuolisé. L'espace intercrystal, vacuolisé, contraste avec la matrice sombre de la mitochondrie. Leurs crêtes sont longitudinales, rayonnantes ou concentriques. Ces formes anormales ou altérées peuvent côtoyer des mitochondries typiques. Les auteurs ont pu parfois observer leur groupement en amas cernés d'une atmosphère fibrillaire, « véritables « Nebenkern » mitochondriaux, pouvant même déprimer le noyau et devenir perceptibles en microscopie optique ».

Le reticulum endoplasmique, très dispersé, apparaît sous forme de courtes paires de membranes lisses et par endroits se

dilate sous forme de cavités. Très abondant dans certaines cellules, il confère au cytoplasme un aspect sombre, contrastant avec les cellules voisines.

La zone de Golgi, rarement importante [SCHELIN (1962)] est souvent indiscernable (RACADOT et coll.).

Les auteurs précédemment cités décrivent aussi dans ces cellules :

- des *formations sphériques à ultrastructure filamenteuse* proches du noyau, homogènes sur les coupes à paraffine et formées d'une agglomération de filaments et de grains ; leur centre est occupé par un groupe de mitochondries accolées (ces formations correspondent à ce qui vient d'être décrit à propos du chondriome) ;

- des formations complexes à type de *flaques claires à bordure osmiophile* de taille variable (parfois très grosses, du volume du noyau) voisinent avec des mitochondries anormales ; elles renferment de gros globules très osmiophiles, qui sont peut-être à l'origine de ces flaques.

La présence de *corps multivésiculaires* a pu être signalée (GUSEK ; SCHELIN).

Les limites cellulaires, enfin, montrent un contour très complexe ; les espaces intercellulaires sont relativement larges.

En somme, ces cellules tumorales sont des formations indiscutablement actives mais qui posent un certain nombre de problèmes :

- pourquoi cette rareté en granulations somatotropes ?

- quelle est la signification de ce deuxième type de granulations ? Granulations de type « basophile » comme l'a suggéré SCHELIN (1962) ?

- ces cellules présentent-elles un caractère malin ?

Il semble bien que l'étude ultrastructurale des adénomes hypophysaires doive être reprise de façon systématique [RACADOT et coll. (1964)] ; quoi qu'il en soit, les caractères cytologiques et ultrastructuraux font de l'adénome mixte une variété histologique distincte des adénomes typiques.

5° Les différentes variétés d'adénomes mixtes :

Nous venons d'étudier l'acromégalie en association avec un hypopituitarisme; nous avons vu qu'il existait des adénomes hypophysaires accompagnés d'acromégalie et d'hyperthyroïdie, d'acromégalie et de maladie de CUSHING, ou d'acromégalie et de galactorrhée.

« Il n'existe pas dans la littérature consacrée aux adénomes hypophysaires d'exemples certains d'une tumeur mixte où se trouveraient associées par exemple, des cellules somatotropes et thyrotropes » [HERLANT (1964)].

Ceci est vrai non seulement pour l'hyperthyroïdie mais aussi pour la maladie de CUSHING et la galactorrhée.

a) *Acromégalie-hyperthyroïdie :*

Cette association est, cliniquement, assez fréquemment retrouvée dans la littérature médicale, mais les comptes rendus anatomo-pathologiques, rares, ne font état que de la présence d'un adénome éosinophile.

Dans une observation de RUSSFIELD, REINER et KLAUS (1956) concernant une femme de 67 ans, acromégale, qui présentait des signes d'hyperthyroïdie (exophtalmie, thyrotoxicose) et d'hypercorticisme (hypertension, hirsutisme) avec hyperplasie nodulaire des surrénales, il n'existait pas de tumeur hypophysaire, mais une forte augmentation des cellules amphophiles et basophiles.

En fait, il n'est pas certain que l'on puisse incriminer une hypersécrétion de TSH dans ces manifestations d'hyperthyroïdie, et l'on sait par ailleurs, que la somatotrophine peut à elle seule provoquer une hypertrophie de la thyroïde et qu'elle possède une action synergique lorsqu'elle est administrée simultanément avec la thyrotrophine. « on pourrait donc admettre que la somatotrophine sécrétée en excès au cours de l'acromégalie, accroît l'action de la thyrotrophine encore élaborée par le parenchyme hypophysaire » [HERLANT (1964)] (18).

(18) Nous n'insisterons pas davantage sur ce problème qui sort un peu du cadre de notre sujet.

b) *Acromégalie et maladie de Cushing :*

Il existe de même un certain nombre d'observations dans la littérature mondiale de cette association pathologique. La plus caractéristique est celle de Mac CORMICK, REED et MURRAY (1961) ; elle fait état, à propos d'une observation clinique d'acromégalie avec hypercorticisme, de la présence d'un adénome acidophile. Parallèlement, les épreuves biologiques apportent la preuve d'une hyperconcentration en STH et ACTH dans la tumeur hypophysaire.

ELIEL et PEARSON (1951) ont présenté une observation analogue.

En fait, il n'est pas histologiquement prouvé que cet adénome « acidophile » soit formé de deux lignées cellulaires distinctes. A la lumière des données expérimentales, notamment des travaux de BATES, MILKOVIC et GARRISSON (1962) (les auteurs provoquent par administration d'œstrogènes chez le Rat, la formation d'un adénome mammothèque qui, par passages successifs, acquiert des propriétés corticotropes et même somatotropes), on est en droit de se demander si la même cellule « acidophile » ne pourrait pas, dans certaines conditions, élaborer les trois types de stimulines provenant des cellules séreuses ; ces faits ne concordent guère avec les données de la cytologie antéhypophysaire normale.

c) *Acromégalie et galactorrhée :*

Nous avons vu, à propos du travail de DAVIDOFF (1925), que la galactorrhée représente un symptôme relativement fréquent, toutes proportions gardées, dans l'acromégalie.

D'un point de vue histologique, quelques observations sont intéressantes à signaler ; nous les regroupons ici :

— CUSHING (1933) décrit chez une femme de 32 ans, un adénome acidophile constitué essentiellement d'éléments chromophobes, larges et indifférenciés, dérivés des cellules de grossesse. Cliniquement, une acromégalie fugitive était associée à une aménorrhée du post-partum et à une galactorrhée.

— STAEMMLER (1940) montre le cas d'un homme de 43 ans, acromégalique. Il s'y joint une gynécomastie avec galactorrhée, et un adénome éosinophile « indifférencié » constitué de cellules à cytoplasme faiblement éosinophile, peu granulaires, extrêmement polymorphes.

— GILBERT-DREYFUS, ZARA et FRANK (1951) publient un épithélioma à cellules légèrement acidophiles chez une femme de 30 ans, qui présente du point de vue clinique une acromégalie, une aménorrhée, une galactorrhée, un hirsutisme et une discrète obésité.

— RUSSFIELD, REINER et KLAUS (1956) font état d'un adénome acidophile chez une femme de 25 ans ; la scène clinique se composait d'une aménorrhée-galactorrhée, d'une acromégalie et d'un hirsutisme.

— Récemment, LINQUETTE et coll. (1961) indiquent le cas d'une femme de 25 ans. Il s'agit d'une acromégalie avec aménorrhée-galactorrhée et virilisme pileaire. L'adénome hypophysaire est formé de cellules arrondies, franchement acidophiles.

Ces observations ne permettent pas d'attribuer à la galactorrhée observée dans l'acromégalie, une origine cellulaire précise; en d'autres termes, il ne semble pas que la distinction entre cellules somatotropes et cellules à prolactine soit observée dans ces tumeurs.

D'ailleurs, il n'est pas prouvé que cette galactorrhée soit en relation avec une hypersécrétion de prolactine par la tumeur : l'hormone somatotrope humaine, posséderait à elle seule, pour certains auteurs, une activité lactogénique; en outre, ROSS et BAHN (1960) ont pu mettre en évidence une activité lactogénique d'un adénome éosinophile prélevé chez un acromégale. Ainsi, la galactorrhée pourrait être considérée comme un symptôme de l'acromégalie.

En fait, PASTEELS et BRAUMAN (1963) ont pu montrer que la prolactine est, chez l'Homme comme chez tous les Mammifères, distincte de la somatotrophine, et sécrétée par une forme spécifique d'éléments acidophiles. De plus, PASTEELS (1965) a pu séparer les activités somatotrope et prolactinique de l'hypophyse humaine, par des techniques immunologiques.

Enfin, toutes les acromégalies ne s'accompagnent pas de galactorrhée.

6° Conclusions :

Nous emprunterons notre conclusion à HERLANT (1964) : « On peut dès lors se demander si une même forme cellulaire, suivant sa différenciation, suivant les stimuli auxquels elle est soumise ne peut pas exercer l'une ou l'autre de ces activités ». Ces cellules tumorales, sous leurs aspects mal différenciés, ou

dédiérenciés, ne correspondraient-elles pas à « un élément précurseur pouvant se transformer tantôt en cellules somatotropes, tantôt corticotropes, tantôt en cellules à prolactine ».

VII. — Conclusions

Nous venons de passer en revue les différents aspects histologiques que peuvent revêtir les adénomes hypophysaires associés à l'acromégalie. Nous avons pu ainsi étudier l'adénome éosinophile typique d'acromégalie, dont le type cellulaire en cause, analogue aux cellules « acidophiles » alpha ou cellules somatotropes de l'hypophyse normale, présente une charge granulaire importante. Nous avons souligné au passage qu'il n'avait qu'une évolutivité réduite, en sorte qu'il est le plus souvent une découverte d'autopsie et qu'on ne le trouve que rarement dans le matériel neurochirurgical.

L'adénome éosinophile atypique, caractérisé par une dégranulation cellulaire massive, fait la frontière avec l'adénome mixte; en effet, tous deux présentent une évolutivité beaucoup plus importante, associant les signes de la série tumorale à ceux de la série endocrinienne. Tous deux sont capables de réaliser un tableau clinique mixte d'hyper- et d'hypopituitarisme, si bien qu'on est en droit de se demander si l'on doit séparer les adénomes atypiques des adénomes mixtes.

Nous avons envisagé ensuite les adénomes mixtes associés à l'acromégalie, et en particulier les galactorrhées pathologiques. Nous avons vu qu'aucune observation, à notre connaissance, dans la littérature mondiale, ne permet de conclure à l'association au sein d'un même adénome de lignées cellulaires chromophiles différentes (cellules somatotropes et thyrotropes, ou cellules somatotropes et cellules à prolactine, ou cellules somatotropes et corticotropes).

Les récents travaux ultrastructuraux ne permettent guère actuellement, car trop peu nombreux, d'avoir une conception claire sur la signification de ces faits. L'étude de ces adénomes doit nécessairement être reprise en fonction de données cliniques et biologiques précises, avec des méthodes histologiques parfaitement adaptées.

LES RELATIONS HYPOPHYSO-SURRENALIENNES EN PATHOLOGIE HUMAINE

Dans le cadre de cette étude, nous envisagerons successivement :

A. — L'antéhypophyse au cours des hypercorticismes ;

B. — L'antéhypophyse au cours des hypocorticismes.

Dans la première partie de cet exposé, nous passerons en revue les données bibliographiques relatives à la cytologie de la pars distalis de l'hypophyse au cours de l'hypercorticisme (maladie de CUSHING) par hyperplasie bilatérale des surrénales, et de l'hypercorticisme secondaire à une tumeur bénigne ou maligne du cortex surrénalien ; nous dirons quelques mots au passage sur les syndromes de CUSHING paranéoplasiques, où existe également une hyperplasie bilatérale de la fasciculée du cortex surrénal.

Dans la deuxième partie, nous serons amenés à étudier les modifications de la cytologie antéhypophysaire secondaires à une insuffisance surrénale, qu'elle soit d'origine médicale (maladie d'ADDISON par rétraction corticale, ou par tuberculose...) ou chirurgicale (surrénalectomie).

A. — L'antéhypophyse au cours des hypercorticismes

I. — Etude historique : l'évolution des idées

Peu de maladies présentent une histoire aussi intéressante que celle décrite par Harvey CUSHING en 1932.

Depuis son individualisation, tout a été dit et écrit sur les modifications hypophysaires, causes ou conséquences de l'hypercorticisme ; le rôle de l'hypophyse, méconnu avant CUSHING,

reconnu par lui sous la forme de l'adénome basophile, puis par CROOKE sous l'aspect de la hyalinisation des cellules basophiles, nié lorsqu'on a pu montrer que la cellule de CROOKE n'était que la conséquence de l'hypercorticisme, fut de nouveau reconnu dans la maladie de CUSHING, conséquence d'une tumeur hypophysaire sécrétant de l'ACTH, se développant spontanément, ou dans les suites d'une surrénalectomie totale ou sub-totale.

Nous allons étudier successivement les différentes conceptions du rôle de l'hypophyse dans la maladie de CUSHING, d'un point de vue historique et histologique.

1° AVANT CUSHING, L'HIRSUTISME SURRÉNAL D'APERT (1910) ET GALLAIS (1912)

Avant CUSHING, l'adénome basophile était considéré comme une rareté anatomo-pathologique, le plus souvent découvert à l'occasion d'autopsies systématiques [ERDHEIM (1903)], et sans signification pathologique bien nette [DOTT et BAILEY (1925)].

Cliniquement cependant, avaient été décrits des syndromes baptisés des noms les plus divers, tels que hirsutisme, virilisme, diabète des femmes à barbe, obésité ostéoporotique...

APERT (1910) présente un nombre important de cas d'« *hirsutisme* », syndrome associant obésité, aménorrhée, hypertrichose, à une tumeur surrénalienne. Dans cette affection, dont l'étude est reprise par GALLAIS (1912) dans sa thèse parisienne sous le nom de « *syndrome génito-surrénal* », les étiologies les plus diverses furent mises en cause : tumeurs des surrénales, de la glande pinéale, de l'ovaire (arrhénoblastomes), du thymus, et depuis CUSHING (1932) adénomes hypophysaires.

KRAUS (1928) ; KRAUS et TRAUBE (1928) ; BERBLINGER (1930)... dans des travaux sur l'adénohypophyse, envisagent les relations hypophyso-surréaliennes et notent une augmentation des cellules basophiles dans les conditions pathologiques les plus variées, notamment dans l'hypertension artérielle et l'hyperplasie cortico-surrénalienne, et à l'inverse, une nette diminution de ces éléments dans l'hypoplasie corticale.

PARKES-WEBER (1926) attire l'attention sur le fait que l'association séméiologique suivante : obésité, hypertension arté-

rielle, purpura, stries ecchymotiques cutanées abdominales, aménorrhée, évoque la présence d'un adénome ou adéno-carcinome cortico-surrénalien. Dans sa revue de la littérature, il rapporte un certain nombre d'observations comportant une séméiologie voisine, et dont certaines [ANDERSON (1915) (20)] s'accompagnent d'un petit adénome hypophysaire. Il présente lui-même le cas d'une femme de 28 ans, à symptomatologie caractéristique: obésité, aménorrhée, stries abdominales, hypertension artérielle, petite exophtalmie, à l'autopsie de laquelle aucune tumeur surrénalienne n'a pu être retrouvée; la glande pituitaire, macroscopiquement normale, présente à la coupe un petit nodule arrondi de $3 \times 4,5$ mm, formé exclusivement de cellules basophiles ayant adopté une disposition alvéolaire; les autres parties du lobe antérieur, les lobes intermédiaire et postérieur semblent normaux. Il conclut ainsi: « In my opinion it belongs to a group of cases characterized by complete amenorrhea and by sometimes connected with cortical adrenal tumours, occurring in the absence of any such tumour. The main features cannot be explained by the small adenoma of the pituitary gland found at the post-mortem examination ».

2° CUSHING ET L'ADÉNOME BASOPHILE

La possibilité d'une adénomatose basophile de l'hypophyse, en relation avec des troubles gonadiques, avait déjà été suggérée par TEEL et CUSHING (1930): « Not until the discovery of a hyperpituitary state associated with an adenoma of basophilic elements will it be possible for us to get at the key of those pituitary disorders which primarily cause disturbances of sex and its secondary characters. Undoubtedly such an adenoma will some day be found ».

TEEL, la même année, en rapporte le premier cas.

CUSHING (1932 a, b, c et 1933) reprend cette question d'un point de vue anatomo-clinique et physiopathologique. Il montre, par son étude de la littérature et en présentant deux cas personnels, que la séméiologie attribuée à une tumeur cortico-

(20) Les auteurs ainsi désignés sont tous cités par CUSHING (1933); nous n'en donnerons pas les références bibliographiques.

surrénalienne, peut avoir son point de départ dans un adénome à cellules basophiles du lobe glandulaire de l'hypophyse :

« A polyglandular syndrome hitherto supposed to be of cortico-adrenal origin characterised in its full-blown state by acute plethoric adiposity, by genital dystrophy, by osteoporosis, by vascular hypertension, and so on, has been found at autopsy in six out of eight instances to be associated with a pituitary adenoma which in the three most carefully studied cases has been definitely shown to be composed of basophilic elements. »

Plus loin :

« While there is every reason to concede, therefore, that a disorder of somewhat similar aspect may occur in association with pineal, with gonadal, or with adrenal tumors, the fact, that the peculiar polyglandular syndrome, which pains have been taken herein conservatively to describe, may accompany a basophil adenoma in the absence of any apparent alteration in the adrenal cortex other than a possible secondary hyperplasia, will give pathologists reason in the future more carefully to scrutinize the anterior-pituitary for lesions of similar composition » [CUSHING (1932) (a)].

Parmi les 14 observations réunies par CUSHING (1933) dans un tableau synoptique, 10 font état d'un *adénome basophile* [SCHMORL et MOLINEUS (1913) ; ANDERSON (1915) ; RAAB, KRAUS (1924) ; PARKES-WEBER (1926) ; BAUER (1930) ; TEEL (1930) ; MOEHLIG (1932) ; BISHOP-CLOSE (1932) ; BERBLINGER (1932) ; CUSHING (1932)], 1 d'un *adénome chromophile* [CUSHING (1932)], 1 d'un *adénome éosinophile* [REICHMANN (1919)], et 2 d'un *adénome de type cellulaire indéterminé* [ZONDECK (1923) ; WIETH-PEDERSEN (1931)] (20).

Quelques remarques doivent être émises concernant les interprétations fournies par les auteurs : en effet, ANDERSON interprète ces faits comme un hypopituitarisme avec hyperfonctionnement secondaire des surrénales ; REICHMANN pensait avoir affaire à une forme d'acromégalie, les autres symptômes étant attribués à une origine surrénale secondaire.

C'est donc CUSHING qui fit l'unité de cette association morbide en une entité clinique et anatomo-pathologique, qui devait très rapidement porter son nom, puisque dès 1932, MOEHLIG, WEBER, BISHOP et CLOSE parlent déjà de syndrome de CUSHING.

Depuis la description initiale de CUSHING, et dans les années suivantes, un très grand nombre de travaux virent le jour sur

ce sujet ; très tôt, du reste, le nom de maladie de CUSHING fut remplacé par le terme de « pituitary basophilism », dénomination synonyme dans l'esprit des auteurs, à celle de syndrome de CUSHING, sans préjuger de l'état réel de l'hypophyse.

Il est curieux de noter au passage, que de rareté anatomopathologique, l'adénome basophile devint en quelques années de découverte, nous oserions dire, banale.

Cependant, et très rapidement, des données discordantes font leur apparition :

1. il existe des syndromes de CUSHING *sans altération évidente de l'hypophyse*, du moins sans néoformation [OPPENHEIMER et coll. (1935) ; HARE, ROSS et CROOKE (1935) ; JACOBI et TIGGES (1939) ; HALL et coll. (1939) ; PASCHKIS et coll. (1943) ; etc...] ;

2. les adénomes basophiles peuvent cliniquement ne s'accompagner d'aucun signe de maladie de CUSHING [OPPENHEIMER et coll. (1935) ; etc...], et le nombre d'*adénomes basophiles asymptomatiques*, découverts au cours d'autopsies systématiques, est relativement élevé [SUSMAN (1935) en dénombre 8 sur 260 hypophyses ; COSTELLO (1935) en compte 40 sur 1.000 hypophyses examinées] ;

3. l'adénome hypophysaire en cause présente un grand polymorphisme ; tantôt il s'agit dans les cas les plus fréquents d'un *microadénome basophile*, voire d'une simple *hyperplasie* à cellules *basophiles*, tantôt d'un adénome *chromophobe* [FULLER et RUSSELL (1936) ; WIJNBLOED et NIELSON (1939) ; PETIT-DUTAILLIS et coll. (1938) ; LISSER (1944) ; ...], d'un adénome de *type indéterminé* [MC CALLUM et coll. (1935) ; FREYBERG et coll. (1935) ; GRAEF et coll. (1936) ; etc...], d'un adénome *mixte*, ou même d'un adénome de *type acidophile* [HORNECK (1935)...] ; parfois, il s'agit d'un *carcinome* basophile ou chromophobe, ayant donné des métastases à distance. Devant ce polymorphisme histologique, les auteurs se sont efforcés de rechercher un dénominateur commun à cette affection.

3° LA CELLULE HYALINE DE CROOKE (1935)

HARE, ROSS et CROOKE (1935) décrivent une lésion caractéristique des cellules basophiles de l'hypophyse chez une femme

de 32 ans présentant un syndrome de CUSHING avec carcinome du cortex surrénal. Les auteurs en effet, ne trouvent pas trace d'une formation adénomateuse dans l'hypophyse ; d'autre part, le pourcentage normal des différents types cellulaires est conservé. Par contre, les cellules basophiles présentent des modifications d'aspect telles que : « in the great majority, part of the normal cytoplasm charged with ripe basophil granules is replaced by dense homogeneous hyaline cytoplasm, which is stained a uniform greyish-blue by the modified Mallory method ».

La même année, CROOKE (21) reprend cette question sur 12 hypophyses de syndrome de CUSHING ; six montraient un adénome basophile, les six autres pouvaient être considérées comme normales ; dans tous les cas, il retrouve un aspect hyalinisé des cellules basophiles de l'hypophyse, alors que l'étude de 350 hypophyses humaines de contrôle ne lui montre un léger degré de hyalinisation que dans 9 cas. « The only abnormality common to all cases in all groups showing the syndrome of basophilism is the hyaline change in the basophil cells... It appears justifiable to conclude that this hyaline change is the alteration of fundamental significance in the causation of the syndrome. »

Dans les années suivantes, de nombreuses observations confirment la présence de cette hyalinisation, que CROOKE avait décrite comme le commun dénominateur de toutes les manifestations du syndrome de CUSHING ; EISENHART et THOMPSON (1939) en présentent 40 cas, THOMPSON et EISENHART (1943) 58 cas.

Cette hyalinisation semblait résulter d'une hyperactivité des cellules basophiles, comparable « aux modifications cytologiques consécutives à la castration chez l'animal », du moins pour beaucoup d'auteurs [GELLERSTEDT (1938) ; SEVERINGHAUS et THOMPSON (1939) ; McLETCHE (1942) ; ...], hyperactivité qui s'exercerait dans le sens d'une hypersécrétion corticotrope.

KEPLER (1945) émet cependant des doutes quant à cette interprétation ; il fait remarquer en effet que :

(21) Il faut cependant souligner au passage que KRAUS, dès 1914, avait décrit des cellules, dont l'aspect homogène évoque celui des cellules de CROOKE (« gerbsäure feste Zellen »).

1. dans les cas d'hypercorticismes par tumeurs unilatérales du cortex surrénal, il existe fréquemment une atrophie de la surrénale saine ;

2. la surrénalectomie unilatérale chez ces mêmes malades, peut entraîner une guérison définitive de la maladie.

Ces observations ne sont pas en accord avec la théorie de l'hyperpituitarisme invoquée dans ces affections ; KEPLER différencie alors formellement :

1. les hypercorticismes par tumeurs corticosurrénaliennes,

2. des hypercorticismes par hyperplasie bilatérale des surrénales.

L'ensemble de ces arguments lui fait admettre que la cellule de CROOKE, contrairement aux opinions qui prévalaient à l'époque, représente la conséquence et non la cause des hypercorticismes ; il est le premier, à notre connaissance, à voir dans ce phénomène de hyalinisation une dépression de l'activité sécrétoire des éléments basophiles, une dégénérescence de ces mêmes éléments, consécutive à l'hyperactivité du cortex surrénal.

À l'appui de cette théorie, divers auteurs retrouvent une hyalinisation des cellules basophiles en dehors de tout syndrome de CUSHING [GRAEF et coll. (1936) ; MELLGREN (1942-1945) ; METZGER (1950) ; WILTON et THORELL (1950) ; ...].

L'origine centrale du syndrome de CUSHING apparaissait alors fortement discutée ; l'introduction de la cortisone et de l'ACTH dans l'expérimentation animale et en thérapeutique humaine devait encore apporter des arguments à la notion de cellule de CROOKE, « cellule réactionnelle au cours de l'hypercorticisme » [GILBERT-DREYFUS et ZARA (1951)].

4° LES CORTICOÏDES ET LA CELLULE DE CROOKE

On connaît bien à l'heure actuelle les incidents et accidents de la corticothérapie prolongée ; l'apparition d'un faciès lunaire avec syndrome Cushingoïde, voire d'un véritable syndrome de CUSHING est une éventualité non exceptionnelle.

— GOLDEN, BONDY et SHELDON (1950) présentent deux cas de sujets traités à l'ACTH ; les auteurs mettent en évidence dans l'antéhypophyse de ces sujets une hyperplasie des cellules basophiles, dont certaines offrent l'aspect de cellules de CROOKE.

— LAQUEUR (1950-1951), GILBERT-DREYFUS et ZARA (1951) chez une femme atteinte de lupo-érythémato-viscéríte, BENNETT (1953-1954) sur 190 hypophyses de patients traités par la cortisone ou l'ACTH, observent les mêmes modifications des cellules basophiles. Ces altérations apparaissent réversibles à l'arrêt du traitement [BENNETT (1954)].

— Suivant la durée du traitement, LANDING et FERIOZI (1954) montrent que la première altération consiste en une augmentation de volume des cellules basophiles, précédant leur dégranulation.

— O'NEAL et HEINBECKER (1955) retrouvent chez deux patients l'hyperplasie des éléments basophiles, mais pas toujours de cellules hyalines. Ils admettent, par analogie, que certains adénomes basophiles ne sont pas la cause de la maladie de CUSHING, mais la conséquence de l'hypercorticisme.

— THORNTON (1956) pense que la hyalinisation observée après traitement aux corticoïdes est le résultat d'un « ACTH-storage phenomenon, and a degenerative change in the basophils ».

En effet, sur 49 hypophyses de patients traités, il montre que l'hyperplasie des cellules basophiles, de même que la hyalinisation, sont d'autant plus marquées que le traitement est plus prolongé.

— MONTANDON (1957) constate, chez 14 sujets traités, non seulement une augmentation des cellules basophiles et leur hyalinisation, mais aussi une augmentation importante des cellules acidophiles par rapport aux témoins ; ce fait avait déjà été rapporté par quelques-uns des auteurs précédemment cités. Par contre, KILBY, BENNETT et SPRAGUE (1957) ne l'ont pas retrouvé. Ces derniers montrent que les cellules basophiles passent par plusieurs stades évolutifs sous l'influence des corticoïdes : il y a d'abord une hypertrophie du noyau et du nucléole, associée à un degré variable de dégranulation cytoplasmique ; puis se forme une colloïde pré-hyaline avant la hyalinisation proprement dite.

— Ces phénomènes ont été vérifiés et confirmés par d'autres auteurs : BARTHOLOMEW et coll. (1958) ; EZRIN et coll. (1959) ; HERLANT (1962), etc...

La cellule de CROOKE résulte donc, comme on le voit, de l'action prolongée et à des doses importantes d'hormones cortico-surrénaliennes, qu'elles soient d'origine endogène (hypercorticismes, tumeurs virilisantes...) ou exogène (traitement par la cortisone ou l'ACTH dans l'Addison, les leucémies, l'arthrite rhumatismale, etc...).

L'expérimentation animale a permis de vérifier ces observations, aussi bien chez le Rat, le Chien, le Singe..., où l'administration de corticoïdes fait apparaître la cellule de CROOKE.

Il n'est donc pas possible de la considérer comme le siège d'une hypersécrétion de corticotrophine, mais comme le témoin d'un hypercorticisme.

5° MALADIE ET SYNDROME DE CUSHING

ALBEAUX-FERNET et coll. pouvaient écrire en 1962 : « Les faits pathogéniques font enfin justice d'une confusion entre deux affections, dont l'une la maladie de CUSHING — correspond à une maladie de système, et l'autre — l'hypercorticisme métabolique primitif, ou syndrome de CUSHING — constitue une affection strictement limitée à la surrénale ».

Le diagnostic différentiel entre ces deux affections est certes difficile ; il n'est pas de notre propos de l'envisager ici en détail, mais il est nécessaire d'en dire quelques mots :

— en faveur de *l'origine hypophysaire* de cette maladie, l'association à un hypercorticisme d'une pigmentation addisonienne est un symptôme de grande valeur, au même titre que les signes de tumeur hypophysaire (syndrome tumoral ou endocrinien) ; le dosage de l'ACTH plasmatique permet d'affirmer l'origine hypophysaire lorsque les valeurs trouvées sont élevées : telles sont les observations de NELSON et MEAKIN (1959) ; NELSON, MEAKIN et THORN (1960) ; BAHN, ROSS et MC CARTHY (1960) ; etc...

Dans le même domaine des examens biologiques, les tests à l'ACTH et à la métopirone peuvent encore apporter des arguments, de même les améliorations, voire les guérisons consta-

tées après hypophysectomie ou radiothérapie hypophysaire ; enfin, de connaissance récente, les tumeurs hypophysaires développées après surrénalectomie totale ou subtotale avec reprise évolutive d'une maladie de CUSHING démontrent bien le caractère sécrétant de certaines tumeurs hypophysaires ;

— en faveur de *l'origine surrénale*, les constatations négatives l'emportent : absence de pigmentation (sauf dans le cas de certains syndromes para-néoplasiques) ; absence de signes de tumeur pituitaire ; réponse négative aux tests à l'ACTH et à la cortisone... la lobotomie exploratrice permet dans un certain nombre de cas, après rétropneumo-péritoine à titre diagnostic, de constater de visu la tumeur surrénale ; enfin la surrénalectomie bilatérale aboutit dans ce cas à la guérison.

— A l'opposé, certains hypercorticismes, qui méritent le nom de syndrome de CUSHING, ne doivent pas être considérés comme d'origine hypophysaire ; ils relèvent d'étiologies les plus diverses ; ils se rencontrent ainsi au cours de certains cancers bronchiques, thymiques, ovariens et pancréatiques (22) ; on trouvera une bibliographie sur ce sujet dans l'article de WARTER et coll. (1965) ; ces manifestations d'hypercorticisme entrent dans le cadre des syndromes paranéoplasiques.

Ainsi, dans l'observation de MARKS et coll. (1963), l'hyperplasie surrénale bilatérale, chez un sujet porteur d'un carcinome pulmonaire à activité corticotrope, allait de pair avec la présence de cellules de CROOKE dans l'hypophyse : le taux d'ACTH hypophysaire était normal.

WARTER et coll. (1965) retrouvent aussi des cellules hyalines dans l'antéhypophyse d'un sujet présentant un hypercorticisme associé à un cancer thymique.

6° TUMEURS HYPOPHYSAIRES DÉVELOPPÉES APRÈS SURRÉNALECTOMIE BILATÉRALE POUR SYNDROME DE CUSHING

On doit la première observation de cette nature à NELSON et coll. (1958). Ces tumeurs, qui seront étudiées en détail plus loin, apportent une confirmation à la théorie de l'origine hypo-

(22) Ces cancers et leurs métastases élaborent une substance cortico-stimulante qui ne semble pas différente de l'ACTH, et parfois une hormone mélanotrope expliquant la pigmentation addisonienne observée dans ces affections.

thalamo-hypophysaire de la maladie de CUSHING par hyperplasie bilatérale des surrénales.

7° DONNÉES MODERNES

Les observations d'HERLANT et DECOURT (1964), de FONCIN et LE BEAU (1963), que nous étudierons en détail un peu plus loin, permettent de conclure que certaines tumeurs hypophysaires, développées chez des sujets atteints d'hypercorticisme, sont constituées par des cellules présentant les mêmes caractères cytologiques et ultrastructuraux que les cellules corticotropes mises en évidence expérimentalement chez l'animal de laboratoire.

II. — Etude de quelques observations

Nous réunissons ici un certain nombre d'observations, sélectionnées parmi l'importante masse de documents que nous avons lue sur le syndrome de CUSHING ; nous ne prétendons pas passer en revue toute la bibliographie sur ce sujet.

1° MALADIE DE CUSHING PAR HYPERPLASIE BILATÉRALE DES SURRÉNALES.

Les observations sont reportées dans les tableaux suivants (pages 148, 149 et 150).

2° SYNDROME DE CUSHING PAR TUMEUR SURRÉNALIENNE.

Nous regroupons quelques observations dans le tableau de la page 151.

1° MALADIE DE CUSHING PAR HYPERPLASIE BILATÉRALE DES SURRÉNALES

Auteurs et années	Sexe et âge	Diagnostic anatomo- pathologique	Le type cellulaire en cause	Cell. de CROOKE	Pigmen- tation
RUSSELL, EVANS, CROOKE - 1934	H. 31 F. 33	Ad. basophile Ad. basophile	plurinucléé, non granulaire basophiles classiques		
FREYBERG, coll. - 1935	H. 19	Ad. type cell. incertain	cell. à tendance basoph.		
HORNECK - 1935	H. 23	Ad. éosinophile			
LAWRENCE, coll. - 1935	H. 44	Ad. basophile	plurinucléé, vacuolisé		+
MCALLUM, coll. - 1935	F. 25	Tumeur hypophysaire	cell. du lobe interméd.?		+
SWAN, coll. - 1935	F. 30	Ad. basophile	granulaire, mitoses		
COHEN et DIBBLE - 1936	F. 50	Carcinome basophile	finement granulaire		+
FULLER, RUSSELL - 1936	H. 20	Ad. chromophobe	cell. acidophiles transitionnelles		
METZGER, coll. - 1936	F. 37	Tumeur maligne	basophile		
BELLOTTE - 1937	H. 31 ?	Tumeur hypophysaire Hyperplasie	cell. chromophobes + qq. chromophiles acidophile		+
GRATTON - 1937	F. 30	Hyperplasie	basophile		
HERMAN, coll. - 1937	H. 23	Ad. basophile	granulaire		
KRAUS - 1937	H. 27	Ad. chromophobe	cell. principales	+	+
PAGE, coll. - 1937	F. 35	Ad. basophile	petites cell. basophiles	+	
PARHON, coll. - 1937	F. 35	Ad. basophile Ad. éosinophile	granulaire polymorphisme nucléaire		
PATTISON, coll. - 1938	F. 18	Ad. basophile	basophiles classiques	+	
PETIT-DUTAILLIS, coll. - 1938	F. 29	Ad. chromophobe	cell. polymorphes		
FURTADO, coll. - 1939	H. 17	Ad. polymorphe	cell. éosinophiles, chro- mophobes, basophiles	+	
HALL, coll. - 1939	H. 26	Pas d'adénome		+	
WIJNBLADH, coll. - 1939	H. 43	Ad. chromophobe atypique	agranulaire, polymorph.		+
GIRARD, coll. - 1942	F. 39	Ad. basophile	granulo-vacuolaire pâle		

Auteurs et années	Sexe et âge	Diagnostic anatomopathologique	Le type cellulaire en cause	Cell. de CROOKE	Pigmen- tation
Mc LETCHIE - 1942	F. 42	Pas d'adénome		+	
BERBLINGER - 1943	F. 32	Ad. basophile	granulaire	0	
LUFT - 1944	H. 42	Ad. basophile	cell. polymorphes	+	
	F. 30	Ad. basophile	granulaire, hypertroph.	+	
	F. 20	Ad. basophile	granulaire, polymorphe	+	
CLUXTON, coll. - 1945	F. 27	Pas d'adénome		+	
MELLGREN - 1945	F. 40	Ad. basophile		+	
	F. 52	Ad. mixte	amphophile et basophile	+	
	F. 53	Ad. chromophobe	finement granulaire	+	
BENARD, coll. - 1946-47	F. 42	Hyperplasie	chromophobe	+	
COSTE, coll. - 1947	F. 56	Tumeur hypophysaire	finement granulaire	+	
FORBES - 1947	F. 47	Carcinome chromophobe	chromophobe		+
METZGER, coll. - 1948	F. 52	Ad. basophile	granulaire	0	
SOSMAN - 1949	F. 30	Ad. chromophobe	non granulaire	+	
DECOURT, coll. - 1950-54	F. 22	Pas d'adénome		+	+
ELIEL, coll. Mc CORMICK, coll. - 1951	F. 43	Ad. acidophile avec acromégalie	cell. acidophiles, chro- mophobes, basophiles	+	
FEIRING, coll. - 1953	F. 39	Carcinome chromophobe	chromophobe		
SHELDON, coll. - 1954	F. 28	Carcinome basophile	granulaire, PAS-positif, mitoses	+	
O'NEAL, coll. - 1955	F. 29	Ad. basophile	basophiles classiques	+	
DORET - 1956	F. 57	Ad. chromophobe	non granulaire		
	H. 49	Ad. mixte malin	chromophobe et basophile		+
MARKS - 1959	F. 62	Ad. chromophobe	qq. cell. PAS-positives		+
SALASSA, coll. - 1959	H. 42	Ad. chromophobe malin	polymorphe, granul. non spécifiques		
	H. 51	Ad. chromophobe	polymorphe		
HAUGEN, coll. - 1960	F. 51	Carcinome chromophobe	chromophobe, qq. granulations PAS-positives		+

Auteurs et années	Sexe et âge	Diagnostic anatomo- pathologique	Le type cellulaire en cause	Cell. de CROOKE	Pigmen- tation
SHRANK, coll. - 1960	F. 51	Adéno-carcinome	chromophobe et chromophile		+
BRICAIRE, coll. - 1961	H. 42	Ad. chromophobe malin	finement granulaire, amphophiles		
VALLÉE - 1961 DE GENNES, coll. - 1963	H. 38	Ad. chromophobe malin	amphophile à prédo- minance acidophile		
DINGMAN, coll. - 1962	H. 29	Ad. chromophobe malin	cell. atypiques		
MYERSON, coll. - 1962	H. 39	Tumeur hypophysaire	finement granulaire		
SHOLZ, coll. - 1962	H. 70	Carcinome chromophobe	non granulaire		+
FONCIN, coll. - 1963	F. 61	Ad. corticotrope	cell. à fines granul. en micr. électr.		
KRACHT, coll. - 1963	F. 55	Ad. basophile Ad. chromophobe	granulaire, PAS- positif, polymorphe	+	
MARIE, coll. - 1963	H. 11	Ad. basophile	peu granulaire, polymorphe	+	
HERLANT, coll. - 1964 DECOURT, coll. - 1963	H. 58	Ad. corticotrope	cell. à fines granulations érythrosinophiles		

2° SYNDROME DE CUSHING PAR TUMEUR SURRÉNALIENNE

Auteurs et années	Sexe et âge	Diagnostic anatomopathologique	Le type cellulaire en cause	Cell. de CROOKE	Tumeur surrénalienne
HARE, coll. - 1935	F. 32	Pas d'adénome		+	Carcinome
LESCHER, coll. - 1936	F. 36	Hyperplasie	basophile		Carcinome
GRAEF, coll. - 1936	F. 19	Ad. basophile	cell. β granulo-vacuolaires	+	Carcinome
JACOBI, coll. - 1939	H. 23	Pas d'adénome		0	Adénome
PASCHKIS, coll. - 1943	F. 25	Pas d'adénome		+	Adénome
LUFT - 1944	F. 32	Hyperplasie	amphophile, polymorphe	+	Adénome
BÜCHLER - 1946	F. 22	Pas d'adénome		+	Hypernéphrome
CROOKE - 1947	F. 38	Pas d'adénome	basophiles transitionnelles présentes	+	Carcinome
FRUHLING, coll. - 1952	F. 39	Hyperplasie	basophiles classiques	0	Adénome

3° SYNDROMES DE CUSHING PARANÉOPLASIQUES

Nous n'envisagerons pas cette question de façon détaillée ; en effet, les modifications de la cytologie antéhypophysaire sont tout à fait comparables à celles décrites dans les hypercorticismes par tumeurs bénignes ou malignes du cortex surrénal. Là encore, on a pu retrouver une hyperplasie des éléments basophiles et les cellules hyalines de CROOKE.

Le mécanisme pathogénique de ces lésions, est d'ailleurs tout à fait superposable à celui invoqué dans les syndromes de CUSHING par tumeurs surrénaliennes : certaines tumeurs bronchiques, pancréatiques, thymiques... se comportent comme de véritables néoformations à activité sécrétoire corticotrope. Il en résulte une hyperplasie bilatérale des surrénales, donc une libération accrue d'hormones corticales.

III. — Etudes histologiques : les données classiques

Elles concernent l'adénome basophile et la cellule de CROOKE.

I° - L'ADÉNOME BASOPHILE

a) *Macroscopiquement*

Il s'agit en général d'une simple hyperplasie, de microadénomes multiples ou d'un petit adénome basophile, dont les dimensions, variables, n'excèdent guère une demi-centimètre de diamètre.

b) *Histologiquement*

— Habituellement séparé du reste de l'hypophyse normale par un tissu fibreux, il n'est pas certain que l'on puisse le considérer comme encapsulé.

— Le type architectural est variable, comme dans tous les adénomes ; les dispositions papillaire et cordonale semblent les plus fréquentes ; cependant toutes peuvent s'observer. Les cellules sont disposées le long des travées vasculo-conjonctives ; l'ensemble prend un aspect endocrinoïde. Dans certains cas,

les éléments adénomateux s'agencent radiairement autour d'un capillaire, dessinant une image « en rosette ».

— Sa vascularisation est assez riche.

c) *Etude cytologique*

— *Les cellules* épithéliales adénomateuses sont le plus souvent de grandes dimensions, à contours flous, de forme allongée ou polyédrique ; elles montrent en fait des formes et dimensions variables : des adénomes à petites cellules basophiles ont été ainsi observés ; en outre, il existe un certain polymorphisme cellulaire au sein d'un même adénome.

— *Leur cytoplasme*, généralement abondant, est parfois dense, homogène, ou clair à granulations éparses ; fréquemment vacuolisé, il a été décrit comme granulo-vacuolaire. Dans quelques cas, il prend un aspect syncytial.

— *Les noyaux*, très variables d'un adénome à l'autre, sont soit de petites dimensions et hyperchromatiques, soit volumineux, clairs, vésiculeux et à gros nucléoles. Un certain degré de polymorphisme est bien souvent noté et les cellules plurinucléées ne sont pas rares. Des mitoses sont exceptionnellement signalées.

— *Les granulations* cytoplasmiques, de grandes dimensions, sont analogues à celles des cellules basophiles normales de l'hypophyse ; les cellules peuvent être richement granulaires, ou au contraire ne comporter que des granulations éparses ou à localisations périnucléaire et périphérique.

— Au sein même de l'adénome, la transformation hyaline de CROOKE est rarement rencontrée [PURVES (1961)].

d) *Signification des adénomes basophiles*

Les travaux modernes, nous le verrons plus loin, ont pu montrer que beaucoup d'adénomes basophiles relèvent en fait d'insuffisances de techniques histologiques. Mais on ne saurait généraliser, d'autant que l'observation de KRACHT et TAMM (1963) nous paraît devoir être prise en considération ; les auteurs décrivent en effet un adénome basophile, constitué de cellules

à granulations PAS-positives dans un cas de syndrome de CUSHING.

Ces cellules basophiles répondraient aux cellules β d'EZRIN et coll. (1959), aux « purple β -cells » de PURVES (1961) ou « intermedin-secreting cells » ; une telle opinion rejoint celle émise par HERLANT et DECOURT (1964). Ces mêmes cellules présenteraient des phénomènes de hyalinisation. Cependant ADAMS et PEARSE (1959) considèrent que les adénomes basophiles sont formés d'un type cellulaire indéterminé, différent de celui intéressé par la hyalinisation.

Lors de la réunion du 4 novembre 1965 de la Société d'Endocrinologie, RACADOT, PEILLON, DECOURT et GILBERT-DREYFUS ont présenté deux observations de maladie de CUSHING par hyperplasie bilatérale des surrénales ; il existait dans l'adénohypophyse des adénomes basophiles microscopiques. Les caractères histochimiques, les affinités tinctoriales des éléments en cause, sont superposables à ceux des cellules β (selon la terminologie de ROMEIS et HERLANT) ; ces mêmes éléments peuvent s'observer dans le lobe nerveux ; leurs affinités tinctoriales à la fuchsine-paraldéhyde, supprimées par le bichromate, sont superposables à celles des cellules du lobe intermédiaire des animaux de laboratoire ; ils représentent, chez l'homme, la source de MSH. De plus, ces mêmes éléments montrent des phénomènes de hyalinisation au sein même de l'adénome, parallèlement à la présence de nombreuses cellules hyalines dans le reste du parenchyme hypophysaire.

2° LA CELLULE HYALINE DE CROOKE

Des différentes descriptions de la cellule hyaline de CROOKE [CROOKE (1935) ; MC LETCHIE (1942-a-b) ; LAQUEUR (1951) ; ADAMS et PEARSE (1959) ; PURVES (1956 ; 1961) ; EZRIN et coll. (1959) ; etc...], on peut tirer les données cytologiques suivantes :

— La cellule de CROOKE est une grande cellule, comportant un noyau globuleux, vésiculeux, avec un nucléole en général volumineux. Le cytoplasme, d'aspect variable d'une cellule à l'autre, est caractérisé par la présence de trois ordres de formations distinctes :

a) *Les formations hyalines*

Elles se présentent sous forme de plages amorphes se teintant par les colorants des cellules basophiles, mais aussi par l'orange G... ; elles prennent très légèrement le réactif de SCHIFF et la fuchsine-paraldéhyde, mais non le bleu Alcian ; on n'y décele aucune granulation. Elles apparaissent relativement denses et hyalines, d'où leur nom.

— Les plages hyalinisées peuvent être multiples ou unique dans une même cellule, occuper tout le volume du corps cellulaire, ou être réduites à une simple formation juxta-nucléaire. En d'autres termes, les cellules de CROOKE peuvent présenter une hyalinisation complète ou partielle.

b) *Les vacuoles cytoplasmiques*

On peut y rencontrer des vacuoles, en général de petite taille, mais presque toujours nombreuses. Fait important, distinguant la cellule de CROOKE des cellules basophiles, la vacuolisation, lorsqu'elle existe, est toujours excessive. Elle peut être totale, conférant à la cellule un aspect spongiocytaire, en « toile d'araignée » [Mc LETCHIE (1942-b)], ou n'intéresser qu'une portion en général juxta-nucléaire de la cellule.

c) *Les granulations*

Enfin, dans les mailles du réseau formé par les vacuoles, peuvent persister des granulations basophiles, PAS-positives, caractéristiques ; on les trouve préférentiellement en périphérie et dans la zone de GOLGI.

Ainsi passe-t-on insensiblement de la cellule basophile à la cellule hyaline et vacuolisée, tous les types intermédiaires étant possibles ; ceci explique les différentes descriptions données par les auteurs. A l'extrême, on aboutira à une cellule présentant une énorme vacuole cytoplasmique avec un noyau hyperchromatique ; cet aspect rejoint celui obtenu après castration chez l'animal.

On notera d'autre part que les cellules de CROOKE sont fréquemment plurinucléées, caractère habituel des cellules basophiles.

Du point de vue dynamique, il semble que la cellule de CROOKE se forme progressivement de la manière suivante :

— dans un premier temps, cytoplasme et noyau s'hypertrophient, le nucléole augmente de volume, en même temps que se fait une dégranulation partielle ou totale de la cellule ;

— secondairement apparaissent les vacuoles et les formations denses et homogènes d'aspect hyalin.

Peut-on avoir une idée du type cellulaire affecté par la hyalinisation ?

3° SIGNIFICATION DE LA CELLULE DE CROOKE

a) *Du point de vue morphologique :*

Tous les auteurs semblent d'accord pour voir dans la cellule de CROOKE une cellule basophile modifiée.

LAQUEUR (1951) considère que la hyalinisation intéresse les cellules β de l'antéhypophyse.

WILSON et EZRIN (1954), EZRIN et coll. (1959) confirment cette assertion.

ADAMS et PEARSE (1959) montrent que la hyalinisation se fait aux dépens des cellules à « granulations R » de leur nomenclature ; elles correspondent aux cellules β de WILSON et EZRIN (1954), et aux cellules δ de RUSSELL (1956).

Pour PURVES (1956-1961), seules les « purple β -cells » ou « intermedin-secreting-cells » seraient en cause dans ce processus. En effet, elles « appears to be determined by the level of circulating corticosteroids... ». Ces mêmes éléments interviendraient dans la constitution des adénomes basophiles.

b) *Du point de vue fonctionnel :*

Nous avons signalé, à propos de l'étude de la cytologie antéhypophysaire humaine, les problèmes que pose la signification fonctionnelle des cellules « basophiles ».

En ce qui concerne la cellule de CROOKE, il semble qu'elle n'ait pas la signification d'un élément corticotrope ; elle n'est présente que dans les conditions qui suppriment la sécrétion d'ACTH, par un mécanisme de « feed-back », encore que THORN-

TON (1956) y voit un processus de stockage de l'hormone corticotrope. Cette « cellule réactionnelle au cours de l'hypercorticisme » suggère en effet l'idée d'un élément épuisé, après hypertrophie cellulaire globale, dégranulation et vacuolisation; elle est « presumably the result of a prolonged state of secretory over-activity » pouvait écrire PURVES (1956) ; elle présente l'aspect d'un élément hyperfonctionnel [Mc LETCHIE (1942) ; MELLGREN (1945), etc...].

En fait il n'est pas absolument prouvé que la cellule de CROOKE soit réellement hyperfonctionnelle ; une hyalinisation n'a jamais pu être observée dans des catégories cellulaires autres que les cellules basophiles β et il n'est pas impossible qu'elle résulte de l'action directe des corticoïdes circulants sur l'antéhypophyse.

La majorité des auteurs admettent cependant qu'elle relève d'un état hyperfonctionnel prolongé, dans le sens de la sécrétion d'une hormone différente de l'ACTH ; CROOKE (1956) laisse entendre qu'elle serait à l'origine d'une sécrétion accrue de FSH; PURVES (1951) estime que la hyalinisation affecte les cellules responsables de la sécrétion d'interméline ; il écrit à ce sujet : « in the present state of knowledge it seems probable that Crooke's cells are actively secreting intermedin, the effects of which are antagonized by corticosteroids » (23). Cependant, une remarque s'impose ici : tous les hypercorticismes, à de rares exceptions près, s'accompagnent de cette hyalinisation des cellules basophiles ; si l'on admet que celles-ci sont hyperactives dans le sens d'une sécrétion de MSH, on ne comprend alors pas pourquoi tous les hypercorticismes ne s'accompagnent pas de mélanodermie.

IV. — Les tumeurs hypophysaires patentes au cours de la maladie de Cushing

Nous avons vu que dans certains cas d'hypercorticismes, rares il est vrai, l'association au syndrome de CUSHING d'une pigmentation addisonienne et de signes de tumeur pituitaire étaient

(23) Les observations récentes de RAGADOT, PEILLON, DECOURT et GILBERT-DREYFUS (1965) confirment cette assertion.

des arguments en faveur de l'existence d'une néoformation sécrétant de l'ACTH (nous avons vu aussi rapidement que de telles tumeurs existent au niveau du thymus, du pancréas...).

Dans quelques observations, un dosage biologique d'ACTH a donné un taux élevé [Mc CORMICK et coll. (1951) chez une acromégale avec syndrome de CUSHING ; DORET (1956) ; DINGMAN et LIM (1962) ; etc...].

1° LES DIFFÉRENTS TYPES DE TUMEURS EN CAUSE

Les observations en ont été étudiées précédemment. Nous les reprenons sous l'angle d'une classification histologique.

a) *Carcinomes*

Nous en avons colligé 9 observations ; elles se répartissent de la manière suivante :

— *carcinomes « chromophobes »* : 5 observations [FORBES (1947) ; FEIRING et coll. (1953) ; SALASSA et coll. (1959) ; HAUGEN et LÖKEN (1960) ; SHOLZ et coll. (1962)] ;

— *carcinomes « basophiles »* : 3 observations [METZGER et coll. (1936) ; COHEN et DIBLE (1936) ; SHELDON et coll. (1954)] ;

— *carcinomes mixtes* : 1 observation [SHRANK et TURNER (1960)].

b) *Adénomes « chromophobes »*

Nous en avons présenté 12 cas [CUSHING (1932) ; BELLOTTE (1935) ; WIJNBLADH et NIELSON (1939) ; LISSER (1944) ; MELLGREN (1945) ; KERNOHAN et SAYRE (1956) ; DORET (1956) ; SALASSA et coll. (1959) ; MARKS (1959) ; BRICAIRE et coll. (1961) ; DINGMAN et LIM (1962) ; DE GENNES et coll. (1963)].

c) *Adénomes mixtes*

MELLGREN (1945) ; ELIEL et PEARSON (1951) : acromégalie et syndrome de CUSHING par adénome acidophile sécrétant de l'ACTH ; DORET (1956).

d) *Adénomes de type indéterminé*

WIETH-PEDERSEN (1931); COSTE et coll. (1947); MYERSON et HINGSTON (1962).

e) *Adénomes acidophiles*

Mise à part l'observation d'ELIEL et PEARSON (1951), citons celle de FURTADO et MORATO (1939).

Nous laissons volontairement de côté les adénomes basophiles dont nous avons déjà parlé.

Dans toutes les observations citées, il s'agissait de tumeurs hypophysaires volumineuses, accompagnées d'hyperplasie bilatérale des surrénales; certaines ont été enlevées par hypophysectomie entraînant la rémission des symptômes de la maladie; beaucoup d'entre elles s'accompagnaient de signes tumoraux et de pigmentation mélanodermique. Nous n'en détaillerons pas ici les observations histologiques.

2° ETUDE DE QUELQUES OBSERVATIONS MODERNES

Depuis déjà quelques années, et à la suite des travaux de l'Ecole belge du Pr. HERLANT, et de ses élèves, la multiplication de travaux expérimentaux chez l'animal a permis de démontrer la nature corticotrope d'une certaine catégorie cellulaire « acidophile » de l'antéhypophyse, caractérisée par la présence au sein d'un cytoplasme à tendance basophile, de fines granulations érythrosinophiles. Ces cellules répondent à différents tests pharmacologiques et expérimentaux mettant en jeu le cortex surrénal et il y a tout lieu d'admettre qu'elles sont la source de corticotrophine. Ce sont les cellules « de la terminologie de ROMEIS-HERLANT ou cellules corticotropes.

Chez l'Homme, les cellules corticotropes ont pu être retrouvées par FONCIN et LE BEAU (1964); les auteurs en donnent une description ultrastructurale.

a) *Etude en microscopie optique, « d'un adénome hypophysaire avec syndrome de Cushing favorisant l'identification des cellules corticotropes chez l'Homme »* [DECOURT et coll. (1963); HERLANT et DECOURT (1964)].

Il s'agit d'un homme de 58 ans qui présentait depuis trois ans, un syndrome de CUSHING typique avec des signes de tumeur hypophysaire. L'intervention pratiquée, un fragment de la tumeur a été fixé dans d'excellentes conditions au liquide de HELLY, un autre dans du BOUIN ordinaire.

L'adénome composé de cordons anastomosés s'est avéré richement vascularisé; il est constitué d'un type cellulaire unique, de grandes dimensions, à noyaux inégaux; certaines cellules sont bi- ou trinuéclées.

— La méthode tétrachrome d'HERLANT révèle, sur les coupes fixées au liquide de HELLY, la présence dans le cytoplasme, de fines granulations érythrosinophiles, plus fines et plus réfringentes que les granulations α (somatotropes).

L'application des méthodes histochimiques montre que ces cellules ne sont pas PAS-positives, ni bleu Alcian-positives à pH 3; elles ne prennent pas la fuchsine-paraldéhyde.

Par contre, elles s'avèrent positives au bleu de méthazol.

Leur ergastoplasme est pauvre, le Golgi non visible quoique l'aire golgienne soit bien développée.

— Sur les fragments fixés au BOUIN, seules les cellules périphériques sont érythrosinophiles, les cellules centrales *voient leurs granulations virer au bleu*! Ce fait important mérite d'être souligné; il explique que bon nombre d'adénomes « basophiles » associés à une maladie de CUSHING relève en réalité de techniques inadéquates; la même remarque s'impose au sujet des adénomes « chromophobes » avec maladie de CUSHING, qui, eux, peuvent relever d'insuffisances de technique histologique, et nous n'en voulons pour preuve que les observations suivantes :

— REICHMAN (1919) : *adénome* composé de cellules *chromophobes à tendance basophile*, un certain nombre d'entre elles contenant des *granulations éosinophiles*.

— FULLER et RUSSELL (1936) : *adénome chromophobe* présentant un certain nombre de *cellules de transition acidophiles*.

— MELLGREN (1945) : tumeur hypophysaire à *cellules chromophobes finement granulaires*.

— COSTE et coll. (1947) : volumineuse tumeur à petites cellules, dont le *protoplasme bleuâtre* est semé de *fines granulations violettes*.

— BRICAIRE et coll. (1961) : *adénome chromophobe*, dont les cellules d'aspect un peu chromophile, amphophiles, possèdent parfois de *fines granulations éosinophiles*. Le cytoplasme présente une teinte nuancée, à la fois basophile, mais surtout éosinophile.

— FURTADO et MORATO (1939) : tumeur formée de grandes cellules à *cytoplasme éosinophile granuleux* ; présence de cellules vésiculeuses. Ces cellules sont *différentes des éosinophiles normales*, car elles ne réduisent pas le nitrate d'argent (absence d'acide ascorbique). A la méthode de MALLORY, toutes les *cellules sont colorées en bleu* !

— DE GENNES et coll. (1963) : « tumeur oligochrome amphophile à prédominance acidophile (tumeur maligne de type *chromophobe* à *cellules* δ). Le cytoplasme de ces cellules est « parfois à petites *granulations éosinophiles*, beaucoup plus souvent sans granulation, mais de teinte amphophile. »

— SHRANK et TURNER (1960) : adénocarcinome formé de *cellules chromophobes et chromophiles*.

— MYERSON et HINGSTON (1962) : tumeur formée de cellules, dont le *cytoplasme pâle et finement granulaire*, ne réagit pas au PAS.

— MARIE et coll. (1963) : adénome à *cellules basophiles ne réagissant pas au bleu Alcian*, mais faiblement PAS-positives et prenant modérément la fuchsine-paralaldéhyde.

Comme on le voit, les contradictions sont nombreuses dans ces observations : cellules chromophobes à protoplasme granulaire, cellules amphophiles à protoplasme granulaire éosinophile... et ceci tient au fait que les éléments à fines granulations érythrosinophiles sont difficiles à repérer histologiquement ; il n'est pas étonnant qu'ils aient pu être confondus avec des cellules chromophobes, surtout lorsque le PAS employé seul s'est avéré sans action.

Dans l'observation de FONCIN et LE BEAU (1963) qui concerne une femme de 61 ans atteinte de syndrome de CUSHING, les auteurs font une étude de la tumeur hypophysaire en microscopie électronique ; l'aspect histologique est, au premier abord, celui d'un adénome chromophobe. Les cellules polyédriques sont tassées les unes contre les autres ; leurs noyaux sont irréguliers, polymorphes. Fait important à noter : le caractère PAS-négatif des cellules. Les auteurs y distinguent, par la méthode d'AZAN, une zone périnucléaire homogène et une zone centrale plus claire, irrégulière et richement vacuolisée qui constitue la majeure partie du cytoplasme. La partie périphérique du cytoplasme se colore en rouge pâle à la technique d'AZAN. Au sein même de la tumeur, il existe quelques rares cellules entièrement colorées à l'AZAN ; d'autres sont bourrées de vacuoles. Si la microscopie électronique n'avait pas démontré la nature corticotrope indiscutable des cellules tumorales, l'adénome aurait pu être classé dans le groupe des prétendus adénomes chromophobes.

b) *Etude en microscopie électronique d'une « tumeur hypophysaire à fonction adréno-corticotrope »* [FONCIN et LE BEAU (1963)].

On retrouve en microscopie électronique les images de la microscopie optique: l'uniformité des cellules est frappante; elles sont tassées les unes contre les autres; la matrice cytoplasmique, dense au voisinage du noyau, est claire en périphérie.

— Dans la zone dense, on note la présence de fines vésicules osmiophiles et plus rarement de sacs aplatis, constituants de l'appareil de GOLGI.

L'ergatoplasme est rare, les ribosomes peu abondants, les mitochondries peu nombreuses et irrégulières.

— A la périphérie, sont disposées des vésicules plus grosses (dérivées de l'appareil de GOLGI?). La présence de grains de sécrétion homogènes, denses, sphériques, de 120 à 180 m μ de diamètre, paraissant inclus dans des vésicules, atteste la nature sécrétoire de ces cellules. Les corps granulaires sont séparés de la paroi vésiculaire par un espace de 15 m μ . Ces granulations se répartissent au voisinage de la membrane nucléaire (indice d'excrétion granulaire) et dans le champ golgien juxta-nucléaire (formation des granulations).

Les auteurs voient dans cette structure, une analogie avec la cellule hyaline de CROOKE. En fait: « Tous ces caractères ultrastructuraux apparentent ces formes cellulaires de l'adénome aux cellules corticotropes » [GIROD (1964)].

V. — Les tumeurs hypophysaires développées après surrénalectomie bilatérale pour syndrome de Cushing

Les premières observations de cette nouvelle entité clinico-pathologique, dans lesquelles une étude histologique de la tumeur fut effectuée, sont dues à NETTLESHIP et COX (1955) et à SIEBENMANN (1955): après surrénalectomie bilatérale sub-totale pour syndrome de CUSHING, l'auteur observe l'apparition d'une tumeur hypophysaire qui s'est avérée être un adénome à cellules basophiles.

L'année suivante, KERNOHAN et SAYRE en présentent un cas ; il s'agit ici d'un adénome chromophile.

1° ETUDE DE QUELQUES OBSERVATIONS

OBS. 1. - NELSON et coll. (1958). Quatre ans après une surrenalectomie bilatérale les auteurs observent un *adénome chromophile* prélevé chirurgicalement.

Il s'était développé après l'hypophysectomie, une pigmentation des téguments, parallèle à une augmentation des taux d'ACTH et de MSH circulants. Après hypophysectomie, les auteurs ont assisté à une baisse de l'ACTH circulant.

OBS. 2. - SALASSA et coll. (1959) présentent les cas de deux patients (n° 6 et 8) chez lesquels se sont développés des *adénomes chromophiles*.

OBS. 3. - REES et BAYLISS (1959). Quatre ans après la surrenalectomie, parallèlement à une élévation du taux de MSH circulant, et à l'apparition d'une pigmentation cutanéomuqueuse, s'est développé un *adénome hypophysaire à cellules mucoïdes* (cellules à MSH ?). La pigmentation a régressé après l'hypophysectomie.

OBS. 4. - MONTGOMERY et coll. (1959): Ils en présentent deux cas :

— *Cas 1* : la tumeur hypophysaire est un *carcinome à cellules basophiles transitionnelles* ; les cellules y adoptent une disposition palissadique ; leur cytoplasme abondant, faiblement éosinophile, est finement granulaire. Les auteurs ont pu observer quelques fins granules PAS-positifs dans quelques cellules. Il existe enfin un polymorphisme cellulaire remarquable.

Cette tumeur montrait un taux d'ACTH voisin de celui d'une hypophyse normale. Le patient présentait une pigmentation.

— *Cas 2* : les auteurs observent dans ce deuxième cas, un *adénome à cellules basophiles transitionnelles* ; elles adoptent une disposition acineuse ; leur cytoplasme est le plus souvent chromophile ; quelques éléments montrent cependant de rares granulations PAS-positives.

Dans le reste de l'hypophyse, il existe des cellules vacuolisées, analogues aux éléments observés après castration. Par contre, l'absence totale de cellules de CROOKE est notée.

Chez ce sujet, il existait une pigmentation qui disparut après l'hypophysectomie.

OBS. 5. - CASSIDY (1960). Un *adénome chromophobe* s'est développé dans les suites d'une surrénalectomie. Il existait une hyperpigmentation.

OBS. 7. - SIMKIN et coll. (1962). Les auteurs présentent un *carcinome basophile*, à cellules partiellement dégranulées. Les éléments adoptent une disposition papillaire, ils montrent des images « en rosettes ».

Dans le reste de l'hypophyse, les cellules basophiles sont hyalinisées.

Cliniquement, il existait une hyperpigmentation ; biologiquement, des taux élevés d'ACTH circulant ont pu être mis en évidence.

OBS. 8. - PASQUALINI et coll. (1963). Ils présentent l'étude biologique d'un cas d'*adénome basophile* développé après surrénalectomie pour syndrome de CUSHING.

OBS. 9. - BAYER et ROHR (1964). Chez leur malade, la tumeur pituitaire s'est développée 6 ans après la surrénalectomie. L'adénome est constitué de *cellules chromophobes*, non granulaires et non PAS-positives.

Cliniquement, il existait aussi une pigmentation.

Si nous avons rassemblé ces observations sous une même rubrique, toutes ne correspondent cependant pas au titre exact de ce chapitre. Il est en effet probable, comme le soulignent les auteurs, que bon nombre des tumeurs découvertes après surrénalectomie bilatérale, existait déjà avant l'intervention ; cette dernière, dans ce cas, a eu pour effet d'en précipiter l'évolution. Nous pourrions donc modifier comme suit le titre de ce paragraphe : — tumeurs hypophysaires découvertes après surrénalectomie bilatérale pour syndrome de CUSHING, qu'elles soient provoquées ou simplement que leur croissance soit accélérée par l'intervention.

2° DISCUSSIONS

Les données histologiques concernant ces tumeurs font état de formations bénignes ou malignes, « chromophobes », ou « basophiles ».

Là encore, elles ne nous renseignent guère sur l'origine de l'hormone corticotrope antéhypophysaire.

Les quelques cellules PAS-positives rencontrées dans ces adénomes ou carcinomes, ne préjugent en rien de leur nature

(des cellules PAS-positives se rencontrent assez souvent, aussi bien dans les adénomes chromophobes, comme nous le verrons, que dans les adénomes associés à l'acromégalie).

L'observation la plus typique est celle de MONTGOMERY et coll. (1959) : il s'agit d'une jeune fille de 15 ans surrénalectomisée pour syndrome de CUSHING. Dans les suites de l'intervention, après une phase de rémission passagère, on assiste à une reprise de la maladie avec apparition d'une pigmentation ; l'autopsie effectuée 3 ans après la surrénalectomie a mis en évidence dans l'hypophyse un « *carcinome à cellules basophiles transitionnelles* ». Or, la description histologique des auteurs fait état de cellules à protoplasme *faiblement éosinophile, finement granulaire*, avec présence, dans quelques cellules seulement, de fins granules PAS-positifs. Comme on le voit, il existe une certaine contradiction entre le diagnostic anatomo-pathologique porté et l'aspect cytologique des cellules tumorales.

En fonction des données modernes déjà envisagées, on peut supposer que les « aspects chromophobes ou basophiles » des adénomes relèvent en fait d'insuffisances de techniques histologiques. Nous ajouterons que l'expérimentation animale a pu montrer que lorsque les cellules corticotropes sont en état d'hyperfonctionnement, leur cytoplasme, très hypertrophié, présente une tendance basophile indiscutable du fait de la présence d'un ergatoplasme abondant, alors que les granulations érythrocinophiles deviennent rares, réduites à une très mince couronne périphérique très difficile à observer en microscopie optique. Très souvent même, l'aspect de ces éléments a pu être décrit comme « chromophobe ».

Les observations de RACADOT et coll. (1965) montrent que le problème n'est pas si simple ; en effet, dans deux hypophyses de maladie de CUSHING existaient associés des microadénomes à cellules MSH, et une hyperplasie d'éléments à fines granulations érythrocinophiles, vraisemblablement corticotropes. De plus, les auteurs ont observé une hyperplasie des cellules somatotropes.

Enfin, les éléments considérés comme des cellules MSH dans certains adénomes « basophiles » présentent en plus de leurs granulations spécifiques par la méthode tétrachrome d'HERLANT, une surcharge érythrocinophile de nature indéterminée.

VI. — Conclusions

De cette étude bibliographique, il ressort les faits suivants :

1. IL FAUT SÉPARER :

a) *La maladie de CUSHING*, issue d'un dérèglement hypothalamo-hypophysaire qui se manifeste par une hyperplasie bilatérale des surrénales développée aux dépens de la fasciculée du cortex. Elle apparaît être la conséquence d'une hypersécrétion d'hormone corticotrope par l'antéhypophyse.

Dans un certain nombre de cas, il est prouvé que l'hyper-sécrétion d'ACTH prend son origine dans une tumeur pituitaire à cellules corticotropes ;

b) *les hypercorticismes par tumeurs bénignes* (adénomes) ou *malignes* (carcinomes) *d'une surrénale*. Dans ce cas, les modifications de la cytologie antéhypophysaire (basophilisme, hyalinisation des cellules basophiles) apparaissent secondaires à l'hypersécrétion corticosurrénalienne. Nous avons vu que des lésions identiques ont pu être retrouvées chez l'homme après un traitement prolongé à la cortisone ou à l'ACTH, et reproduites expérimentalement chez les animaux de laboratoire ;

c) *les syndromes de CUSHING paranéoplasiques* ; ces derniers prennent leur origine dans des tumeurs malignes extrahypophysaires sécrétant une substance adrénocorticotrope ; ils s'accompagnent aussi d'hyperplasie bilatérale des surrénales, et de lésions identiques à celles produites par les hypercorticismes périphériques (basophilisme, cellules de CROOKE).

2. VU SOUS CET ANGLE, le problème de la maladie et du syndrome de CUSHING apparaît relativement simple ; cependant, il subsiste encore beaucoup de questions non résolues :

a) il est des cas de syndrome de CUSHING avec hyperplasie bilatérale des surrénales, dans lesquels les modifications hypophysaires sont loin d'être démonstratives et où l'étiologie n'est pas établie (24) ;

(24) Les observations de RACADOT et coll. (1965) pourraient expliquer éventuellement ces imprécisions, de par l'existence d'un microadénome (ou d'une hyperplasie) corticotrope, primitif ou secondaire à un dérèglement hypothalamique. Cette hyperplasie pourrait, secondairement, mais rarement, évoluer vers l'adénome corticotrope extériorisé.

b) les cas certains de maladie de CUSHING avec tumeur hypophysaire sécrétant une hormone corticotrope sont très rares.

3. SUR LE PLAN HISTOLOGIQUE PUR :

a) certaines observations anatomo-pathologiques récentes font état d'adénomes à cellules PAS-positives granulaires, donc d'adénomes « basophiles » vrais ; il semble que l'on puisse les considérer actuellement comme des adénomes à MSH ;

b) la transformation hyaline de CROOKE, atteignant les cellules « basophiles » de l'hypophyse, et secondaire à l'hypercorticisme, est discutée quant à sa signification ; les aspects histologiques de ces cellules correspondent à des images d'hyperactivité suivie d'épuisement. Pour certains auteurs, elles seraient le siège d'une libération accrue de MSH, et l'observation récente de RACADOT et coll. vient confirmer cette hypothèse ;

c) il peut exister dans certains cas et sur la même pièce anatomo-pathologique [RACADOT et coll. (1965)] une adénomatosose multiple (MSH, corticotrope et somatotrope).

4. Sur le plan de la biologie hormonale, il existe quelques observations, dont nous n'avons pas parlé dans le texte, qui font état d'une concentration sanguine accrue de MSH dans les adénomes « basophiles » associés à l'hypercorticisme. Ces observations rejoindraient ce que nous avons dit à propos de l'étude de la cytologie antéhypophysaire humaine : les cellules β (basophiles classiques) pourraient être, chez l'homme, considérées comme la source de MSH.

B. — L'antéhypophyse au cours des hypocorticismes

Il n'existe que peu de documents anatomo-pathologiques faisant état des modifications histologiques de l'hypophyse au cours de l'insuffisance surrénale. Avant d'en aborder l'étude, nous devons brièvement définir le cadre de ce travail.

En effet, on doit séparer formellement :

— les hypocorticismes fonctionnels relevant d'une insuffisance, d'une diminution de l'activité sécrétoire corticotrope de l'antéhypophyse,

— des insuffisances surrénales périphériques, qu'elles soient médicales (tuberculose étendue des surrénales, atrophie corticale...) ou chirurgicales (surrénalectomie). Ces formes, contrairement aux précédentes, sont toujours accompagnées de mélanodermie ; elles sont, de plus, associées à une augmentation de l'ACTH circulant.

Seules ces dernières seront envisagées ici.

Nous nous efforcerons de mettre en évidence la relation qui doit exister entre l'hyperactivité corticotrope antéhypophysaire observée, et les modifications cytologiques de la pars distalis de la glande.

I. — Historique

1° AVANT LES TRAVAUX DE CROOKE ET RUSSELL (1935)

Les travaux anciens font généralement état d'altérations des éléments éosinophiles et basophiles de l'antéhypophyse au cours de la maladie d'ADDISON.

Si KRAUS, dès 1914, note la présence d'un pourcentage anormalement élevé de *cellules transitionnelles* (« Uebergangszellen »), l'étude en 1923 de 4 maladies d'ADDISON lui montre des altérations régressives et une diminution des cellules éosinophiles et des cellules basophiles, associée à une augmentation d'*éléments chromophobes*.

HEWER (1923), par contre, ne découvre aucune modification significative des types cellulaires de la glande, si ce n'est un aspect globalement hyperfonctionnel.

KIYONO (1926), TERPLAN et SANES (1932) retrouvent des modifications analogues à celles décrites par KRAUS : diminution des cellules chromophiles, présence de *grands éléments basophiles, faiblement granulaires*.

En 1927, KRAUS reprend cette question ; il observe de nouveau une altération des cellules basophiles, mais il ne peut mettre en évidence leur diminution que dans 1 cas sur 4.

L'année suivante, BRENNER, à propos de 5 observations, décrit dans deux cas une très forte prédominance d'*éléments éosinophiles*, et dans un cas, une augmentation du pourcentage des *cellules basophiles*.

2° LES CELLULES DE CROOKE-RUSSELL

CROOKE et RUSSELL (1935), par l'étude histologique de l'hypophyse de 12 addisoniens, montrent la présence de « *lightly granulated basophils* » en nombre important, parallèlement à une réduction des éléments chromophiles. Ils attribuent alors à ce premier type cellulaire, caractérisé par ses grandes dimensions, l'absence ou la rareté des granulations basophiles, le nom de *cellules basophiles transitionnelles*.

La même année, MEESEN observe une quasi-disparition des éléments chromophiles dans une hypophyse d'addisonien ; ceux-ci sont remplacés par des *cellules principales* typiques qui envahissent toute la glande.

Les observations de NICHOLSON (1936) mettent en évidence une différence dans la cytologie antéhypophysaire, entre les insuffisances surrénales par atrophie corticale et celles par tuberculose. En effet :

— dans 3 cas d'atrophie corticale, les auteurs retrouvent les cellules de CROOKE-RUSSELL sous forme de grands éléments vacuolisés et en nombre important, parallèlement à une diminution des cellules basophiles ;

— dans 4 hypophyses d'addisoniens, atteints de tuberculose surrénale, l'hypophyse est histologiquement comparable à celle de témoins non addisoniens ; on n'y observe, en effet, ni cellules de CROOKE-RUSSELL, ni diminution des éléments basophiles.

Ce travail est intéressant en ce sens qu'il permet d'expliquer les données contradictoires de la littérature, du moins en partie. Dans les cas d'atrophie corticale présentés par l'auteur, la corticosurrénale a presque intégralement disparu, alors que les lésions surrénales s'avèrent beaucoup moins importantes dans les observations de tuberculose. On comprend, dès lors, qu'il puisse subsister dans un certain nombre de cas de maladie d'ADDISON, une fonction corticosurrénale suffisante pour n'en-

traîner que des modifications antéhypophysaires minimales qui peuvent fort bien passer inaperçues à un examen histologique rapide.

La même année, HAWKING admet que les modifications de la cytologie antéhypophysaire observées par divers auteurs, sont la conséquence de l'atteinte surrénalienne ; il retrouve la présence d'un petit nombre de cellules basophiles transitionnelles, une forte augmentation d'éléments chromophobes généralement hypertrophiés, mais aussi des éléments hyalins comparables à ceux décrits par CROOKE (1935) dans les hypercorticismes.

BERBLINGER (1942) présente une étude histologique de l'hypophyse dans 9 cas de maladie d'ADDISON. Ses observations apparaissent fondamentales, deux ordres de faits doivent en être retenus :

— la richesse de ces hypophyses en *éléments type ϵ* de ROMEIS, d'une part,

— la disparition des granulations des cellules β de ROMEIS et leur vacuolisation, d'autre part.

MELLGREN (1945) introduit le terme de « *sparcely granulated basophils* » pour désigner les éléments hyperplasiés dans la maladie d'ADDISON ; il considère que ces cellules proviennent des basophiles normales par dégranulation.

Comme on peut s'en rendre compte à la lecture de ces travaux, l'aspect le plus significatif de la cytologie antéhypophysaire dans la maladie d'ADDISON paraissait être une dégranulation avec hypertrophie et vacuolisation des éléments basophiles de l'antéhypophyse, aboutissant alors à la cellule basophile transitionnelle, la cellule chromophile dégranulée, la cellule basophile à granulations éparses, etc... Cependant, quelques auteurs ont pu mettre en évidence, à côté de ces modifications, l'apparition d'éléments « *chromophobes* » hypertrophiés, parfois même [BERBLINGER (1942)] de cellules ϵ , considérées actuellement comme les éléments corticotropes.

II. — Exposé des travaux classiques

PEARSE (1950) décrit un type cellulaire renfermant une accumulation polaire de granulations de deux types (« *polarbigranulated cells* ») dans des hypophyses d'addisoniens et de

sujets atteints d'arthrite rhumatismale ; il considère que cet élément répond au type β de sa terminologie, la cellule basophile transitionnelle anormale de CROOKE-RUSSELL correspondant au type γ .

LAQUEUR (1951) n'admet pas cette manière de voir ; pour lui, les cellules de CROOKE-RUSSELL ne sont autres que des éléments β , hyperactifs, dégranulés et vacuolisés. On retrouverait un type cellulaire analogue dans le myxœdème.

HERLANT (1953) publie le résultat de l'étude histologique de l'hypophyse d'un nouveau-né anencéphale chez lequel des images d'hyperactivité thyroïdienne, des surrénales et ovaires hypoplasés ont pu être observés ; il note :

— la présence de volumineux éléments basophiles hypertrophiés, PAS-positifs, rose pâle, ressemblant « aux cellules basophiles hypertrophiées des états d'hyperactivité thyroïdienne chez l'adulte » ;

— la présence de cellules basophiles classiques, dispersées, de petite taille, atrophiques, en relation avec l'hypoplasie ovarienne ;

— la présence de cellules acidophiles, petites et mal développées, peu abondantes, pouvant expliquer l'hypoplasie cortico-surrénale observée (25).

MOSIER (1956) relate un autre cas tout à fait comparable, chez un nouveau-né présentant une hypoplasie surrénale ; l'hypophyse, mal développée, montre une absence totale d'éléments acidophiles, alors que le nombre des cellules basophiles paraît augmenté.

BURT (1954) met en évidence dans l'hypophyse de 6 addisoniens la présence d'un grand nombre de cellules, finement granulaires, faiblement PAS-positives, alors que les éléments acidophiles et basophiles paraissent réduits en nombre.

Chez 4 femmes surrénalectomisées bilatéralement pour carcinome mammaire, et traitées substitutivement par les corticoïdes, l'auteur ne découvre aucune modification de la cytologie antéhypophysaire. Par contre, chez un homme surrénalectomisé

(25) La même année, HERLANT, par la méthode des centrifugations différentielles, a pu montrer que l'activité corticotrope est localisée au niveau de la zone des granulations acidophiles.

bilatéralement pour carcinome prostatique, il a pu retrouver la présence de cellules identiques à celles qui ont été décrites dans la maladie d'ADDISON (le sujet n'avait pas reçu de cortisone, et avait développé dans les suites de l'intervention une pigmentation addisonienne). Selon l'auteur, ces cellules, analogues aux éléments de CROOKE et RUSSELL, représentent chez l'Homme la source de l'ACTH ; elles se développent et prennent un aspect cytologique hyperfonctionnel lors de la suppression des surrénales ; l'administration d'hormones surrénaliennes en inhibe l'apparition, l'hyperplasie et l'hypertrophie.

HERLANT (1960) montre, que dans les hypophyses de femmes atteintes de cancer du sein et ayant subi une surrénalectomie bilatérale suivie d'un traitement à la cortisone, il existe une « multiplication évidente d'éléments qu'à première vue, l'on pourrait interpréter comme des cellules chromophobes » ; or, ces cellules ont un ergatoplasme bien développé (d'où la confusion possible avec des éléments « basophiles ») et contiennent de fines granulations érythrosinophiles.

III. — Etude histologique et signification des cellules hyperplasiques de la maladie d'Addison

1° CARACTÈRES CYTOLOGIQUES DES CELLULES DE CROOKE ET RUSSELL

a) *les cellules de CROOKE et RUSSELL présentent des aspects cytologiques d'hyperactivité* : il s'agit en effet de cellules volumineuses, hypertrophiées ; elles possèdent un gros noyau et un nucléole bien visible.

Leur cytoplasme apparaît fréquemment vacuolisé, attestant leur état hyperfonctionnel (on peut voir ici une analogie certaine avec les cellules gonadotropes vacuolisées après castration, les cellules thyroïdiques vacuolisées ou « thyroïdoprives » après thyroïdectomie ou administration d'antithyroïdiens, et les cellules « corticoprives » après surrénalectomie chez l'Animal).

b) *leur cytoplasme est pâle, faiblement granulaire.*

2° PLACE DANS LES NOMENCLATURES ET SIGNIFICATION FONCTIONNELLE

Les cellules de CROOKE-RUSSELL ont été décrites tour à tour sous les dénominations les plus diverses : cellules chromophobes, amphophiles à granulations dispersées... Elles ont été classées parmi les cellules γ [PEARSE (1950) ; WILSON et EZRIN (1954) ; EZRIN et coll. (1959) ; ...] ; leurs granulations ont été décrites dans la littérature américaine comme PAS-positives, et à ce titre elles sont rangées parmi les cellules mucoïdes, ou cellules « basophiles », ou cellules β de ROMEIS [MELLGREN (1945) ; BERBLINGER (1942) ; LAQUEUR (1951) ; ...].

Récemment, EZRIN et MURRAY (1963) admettent qu'elles dérivent des éléments β_1 de leur nomenclature (source de l'ACTH).

Or, l'observation d'HERLANT (1960) fait état d'éléments à fines granulations érythrosinophiles, éléments que l'on peut considérer actuellement, aussi bien chez les animaux de laboratoire que chez l'Homme, comme à l'origine de la sécrétion d'ACTH.

On retrouve ici les mêmes divergences déjà signalées à propos de l'étude de la cytologie hypophysaire normale, entre les auteurs de langues française et anglaise, en ce qui concerne l'origine de l'ACTH.

Le problème est pourtant plus complexe ; on pourrait admettre que la cellule de CROOKE-RUSSELL représente effectivement un élément corticotrope hyperactif ; cependant, l'observation déjà ancienne de BERBLINGER (1942) garde encore toute sa valeur : l'auteur signalait non seulement une hyperplasie d'éléments ϵ (selon la terminologie de ROMEIS), mais aussi la présence de cellules β dégranulées et vacuolisées qui montraient une certaine analogie avec les éléments « basophiles transitionnels » caractéristiques de la maladie d'ADDISON.

En définitive, n'existe-t-il pas dans l'insuffisance surrénale une hyperplasie de deux types cellulaires différents, dont l'un répond aux descriptions des éléments corticotrope, les cellules à granulations ϵ , et l'autre représenterait peut-être, chez l'Homme, les éléments à l'origine de la sécrétion de MSH (à mettre en parallèle avec la pigmentation observée dans la maladie d'ADDISON) ? Telle n'est pas l'opinion de PURVES (1961) qui considère que la pigmentation peut, dans cette affection, relever d'une activité mélanotrope inhérente à l'ACTH même.

L'absence de documents anatomo-pathologiques récents concernant cette question ne permet pas de poursuivre une argumentation dans l'une ou l'autre voie.

IV. — Conclusions

En dehors de rares cas où l'on a pu décrire une hyperplasie d'éléments d'apparence chromophobe avec cependant de fines granulations érythrosinophiles [HERLANT (1960)], les observations anatomo-pathologiques étudiées dans ce chapitre, n'apportent aucun argument en faveur de la localisation de la sécrétion d'hormone corticotrope dans tel ou tel type cellulaire de l'antéhypophyse.

La question est posée de savoir si les cellules, primitivement décrites par CROOKE et RUSSELL dans la maladie d'ADDISON, représentent des éléments corticotropes hyperplasiés, ou des éléments de toute autre nature (cellules à MSH ?).

GALACTORRHEE ET ANTEHYPOPHYSE

La galactorrhée est de connaissance très ancienne puisque les premières observations de cette affection datent de l'Antiquité [cf. Thèse d'EBEL (1956)].

Nous avons primitivement l'intention d'étudier les modifications de l'antéhypophyse au cours des syndromes aménorrhée-galactorrhée; mais nous avons pu retrouver quelques observations de gynécomastie avec lactation chez l'Homme, comportant une étude cytologique de l'hypophyse; nous les présenterons dans ce travail.

I. — Historique

On doit une première description cohérente du syndrome aménorrhée-galactorrhée à CHIARI (1885) et à FROMMEL (1882); ils observent cette affection chez des femmes en général dénutries dans les suites de couches. Il semble que l'on puisse trouver dans certains cas une tumeur hypophysaire à l'origine de ce syndrome longtemps considéré comme fonctionnel [cf. Thèse de Mme BENOIT (1964)].

AHUMADA et DEL CASTILLO (1932) mettent en évidence un syndrome aménorrhée-galactorrhée avec taux bas de FSH chez des femmes jeunes, nullipares.

La même année, KRESTIN rapporte deux cas de lactation spontanée; chez ses deux malades, il existait une augmentation du diamètre de la selle turcique.

FORBES, HENNEMAN, GRISWOLD et ALBRIGHT (1951 et 1954), ARGONZ et DEL CASTILLO (1953) retrouvent ce syndrome et en font une entité clinique (syndrome d'ARGONZ et DEL CASTILLO, ou de FORBES-ALBRIGHT).

FORBES et coll. (1954) en présentent 15 cas parmi lesquels on comptait huit malades avec signes de tumeur hypophysaire;

GALATORRHÉES ET ANTEHYPOPHYSE

Auteurs et années	Sexe et âge	Diagnostic anatomo-pathologique	Le type cellulaire en cause	Notes cliniques
MOEHLIG - 1929	H. 52	Adénome chromophile	non granulaire	Adiposité féminine
NOVAK, KOFF - 1930	F. 31	Hyperplasie	cellules de grossesse	Chorioépithéliome
MATHIAS - 1933	F. 28	Hyperplasie	cellules de grossesse	Chorioépithéliome
HEDRICH, coll. - 1930	H. 38	Hyperplasie	cellules de grossesse	Chorioépithéliome testiculaire
ENTWISLE, HEPP - 1935	H. 22	Hyperplasie	cellules de grossesse	Chorioépithéliome testiculaire
SALUS - 1935	F. 28	Hyperplasie	cellules acidophiles et principales	Tumeur de la tige pituitaire
KRAUS - 1935	F. 28	Hypertrophie	cellules acidophiles et principales	Tumeur de la région hypophysaire
	F. 41	Hypertrophie	cellules acidophiles et principales	Endothéliome de la selle turcique
SOLCARD, coll. - 1936	H. 29	Adénomateuse chromophile	cellules éosinophiles et basophiles	Réaction d'Adèle BROUHA + +
BERGERET, coll. - 1937	H. 43	Hypertrophie	cellules à granulations acidophiles	Séminome testiculaire
HERLANT - 1937	H. 32	Hyperplasie	cellules de grossesse	Chorioépithéliome testiculaire
BERBLINGER - 1941	F. 46	Hypertrophie adénomateuse	cellules γ et principales	Sarcome utérin
KLOTZ, coll. - 1953	F. 40	Tumeur hypophysaire	?	Obésité - Hirsutisme - Aménorrhée
Mc CULLAGH, coll. - 1956	H. 26	Tumeur hypophysaire	?	Obésité

REINER et KLAUS - 1956	F. 41	Adénome hypophysaire	cell. amphiphiles	hypertroph.	hypophysaires surrénales
BRICAIRE, coll. - 1958	F. 48	Tumeur hypophysaire	cellules chromophobes pyncotiques		Obésité - Diabète sucré - Aménorrhée
HOUDART, coll. - 1958	F. 21	Adénome chromophobe	cytoplasme non granulaire, basophile		Aménorrhée
GILBERT-DREYFUS, coll. - 1960	F. 28	Tumeur hypophysaire	?		Obésité - Aménorrhée
LINQUETTE, coll. - 1961	F. 28	Adénome éosinophile	absence de granulations		Obésité - Diabète sucré - Aménorrhée
	F. 28	Adénome chromophobe	absence de granulations		Hypophysectomie - Aménorrhée
		Adénome mixte	absence de granulations		Récidive 6 ans après Hypophysectomie - Aménorrhée
PUTELAT, coll. - 1961	F. 25	Adénome chromophobe	cellules dégranulées par la fixation ?		Récidive l'année suivante
HARTMANN, coll. - 1962	F. 35	Adénome éosinophile	granulations éosinophiles		CHIARI-FROMMEL
LINQUETTE, coll. - 1964	F. 45	Adénome éosinophile	granulations pas toujours présentes		Aménorrhée
		Adénome éosinophile	cytoplasme éosinophile		Dysménorrhée - Hypophysectomie
	F. 48	Adénome dégranulé	absence de granulations		Récidive - Aménorrhée - Obésité - HTA
	F. 34	Adénome dégranulé	absence de granulations		Aménorrhée - Hypothyroïdie
		Adénome dégranulé	absence de granulations		Aménorrhée - Hypothyroïdie
JULL, coll. - 1964	F. 31	Adénome chromophobe	absence de granulations		Récidive - Hypocorticisme
HERLANT, coll. - 1965	F. 37	Adénome mammothrope	granulations érythrocytaires		Pas de galactorrhée Galactorrhée dans les suites de l'intervention
					Aménorrhée

chez trois patientes décédées, l'étude histologique de l'hypophyse a montré la présence d'un adénome chromophile.

Depuis ce travail, un certain nombre de cas de syndromes aménorrhée-galactorrhée avec vérification anatomo-pathologique de l'hypophyse, ou opérés d'une tumeur pituitaire, a pu être publié. Nous regroupons ces observations dans un tableau, en même temps que quelques observations de galactorrhée chez l'Homme.

II. — Données classiques sur l'histologie de l'hypophyse au cours des syndromes aménorrhée-galactorrhée

1° LES SYNDROMES AMÉNORRHÉE-GALACTORRHÉE AVEC TUMEUR HYPOPHYSAIRE.

On a pu décrire quatre types d'adénomes au cours de cette affection :

a) *Les adénomes chromophobes :*

Telles sont les observations de BRICAIRE et coll. (1958), HOUTART et coll. (1958), LINQUETTE et coll. (1961-64), RUSSFIELD et coll. (1956), PUTELAT et coll. (1961).

b) *Les adénomes éosinophiles :*

L'observation de HARTMANN et coll. (1962) fait mention d'un adénome éosinophile typique ; les auteurs envisagent la possibilité de cellules à prolactine dans leur description histologique, les techniques de coloration utilisées étant insuffisantes pour caractériser de façon certaine les granulations cytoplasmiques des cellules adénomateuses.

Dans les rapports de LINQUETTE et coll. (1961-64), les comptes rendus anatomopathologiques font état d'adénomes acidophiles (du fait de leur architecture, de l'aspect même des cellules) mais dans lesquels aucune granulation cytoplasmique n'a pu être mise en évidence par les techniques histologiques utilisées.

c) *Les adénomes à cellules dégranulées :*

LINQUETTE et coll. (1964) en présentent deux observations. L'aspect histologique évoque l'adénome acidophile, mais l'absence de granulations spécifiques leur a fait très justement attribuer le nom de dégranulés.

d) *Les adénomes mixtes :*

LINQUETTE et coll. (1961) en présentent un cas.

2° LES SYNDROMES AMÉNORRHÉE-GALACTORRHÉE SANS TUMEUR HYPOPHYSAIRE.

a) *Au cours de tumeurs de la région hypophysaire :*

L'apparition d'un syndrome aménorrhée-galactorrhée parallèlement à l'évolution d'une tumeur de la région hypophysaire a pu être rapportée par quelques auteurs.

— SALUS (1935) en observe un chez une femme porteuse d'une tumeur de la tige pituitaire, KRAUS (1935) chez deux patientes atteintes d'un processus tumoral de la région hypophysaire ; l'étude histologique de l'hypophyse, nettement hypertrophiée, leur a montré l'hyperplasie de cellules principales hypertrophiques identiques aux « cellules de grossesse » d'ERDHEIM et STUMME.

— Le Pr. GUINET et ses collaborateurs (1961) ont présenté un syndrome aménorrhée-galactorrhée chez une femme porteuse d'un crânio-pharyngiome.

— Le Pr. HERLANT et ses collaborateurs ont présenté à la réunion du 4 novembre 1965 de la Société d'Endocrinologie, l'observation d'une femme de 35 ans porteuse d'un adénome thyrotrope; chez cette malade existait aussi un syndrome aménorrhée-galactorrhée.

Dans aucune de ces deux observations, l'état histologique du parenchyme hypophysaire non tumoral n'est connu.

— Il existe d'autres observations de ces associations dans la littérature mondiale ; aucune d'entre elles ne fait état du parenchyme hypophysaire restant.

b) Au cours de tumeurs d'autres régions :

Nous ne citerons que l'observation de BERBLINGER (1941) ; l'auteur présente l'étude histologique de l'hypophyse d'une femme atteinte de sarcome utérin avec galactorrhée. Il décrit un petit adénome à « cellules de grosseur » bourrées de granulations η (selon la terminologie de ROMEIS), ou cellules à prolactine.

III. — Syndrome aménorrhée-galactorrhée par adénome hypophysaire mammotrope

HERLANT, LAINE, FOSSATI et LINQUETTE ont rapporté à la séance de la Société d'Endocrinologie du 5 novembre 1964 une observation typique de syndrome aménorrhée-galactorrhée avec taux de FSH bas. Les signes de tumeur hypophysaire ont fait pratiquer une intervention; un volumineux adénome ramené par curetage et examiné avec des méthodes d'histologie classique s'est avéré formé de petites cellules chromophobes de type fœtal.

Une étude cytologique du prélèvement montre, après coloration par la méthode tétrachrome d'HERLANT, que le cytoplasme des cellules tumorales est fortement cyanophile en raison de la richesse en ribonucléines ; en outre, l'aire golgienne est nettement dilatée, le noyau contient un volumineux nucléole. Dans certains éléments, il existe un liséré périphérique de granulations érythrosinophiles.

De tels faits conduisent à considérer cet adénome comme une tumeur mammotrope.

Cette observation est capitale pour la compréhension des syndromes aménorrhée-galactorrhée ; en effet, les documents plus anciens, nous l'avons vu, ne font état que d'adénomes chromophobes le plus souvent, parfois acidophiles mais sans que l'on puisse mettre une étiquette exacte sur la nature des granulations. Comme le soulignent les auteurs, « il est pour le moins insolite qu'une tumeur hypophysaire chromophobe puisse déterminer une galactorrhée dont l'apparition suppose une sécrétion ou une libération excessive de prolactine. »

A la lumière de ces données récentes, il est parfaitement plausible de voir dans ces prétendus adénomes chromophobes

des tumeurs mammotropes ayant subi une dégranulation massive, indice d'hyperactivité cellulaire. Certes, il est des cas de syndrome aménorrhée-galactorrhée qui peuvent relever d'étiologies autres, comme le fait remarquer KLOTZ à propos de l'observation d'HERLANT et coll. Cependant, il paraît vraisemblable de considérer qu'une hyperplasie et une activité sécrétoire permanente des cellules à prolactine constituent une base morphologique pour ces syndromes fonctionnels (dérèglements hypothalamiques du post-partum, d'origine psycho-affective ou médicamenteuse).

IV. — Les galactorrhées chez l'homme

Physiologiquement, la sécrétion lactée est classiquement conditionnée par un équilibre hormonal où les œstrogènes prennent une place prépondérante. Le rôle des œstrogènes semble capital dans l'apparition d'une *galactorrhée chez l'homme*. On sait d'autre part qu'ils sont capables à eux seuls de provoquer une hyperplasie des cellules à prolactine de l'antéhypophyse, voire l'apparition de véritables adénomes mammotropes, du moins chez les animaux de laboratoire.

A l'occasion de notre revue bibliographique, nous avons pu prendre connaissance d'un certain nombre d'observations de galactorrhées secondaires à diverses affections ; ces observations comportaient une étude histologique de l'antéhypophyse ; nous pensons donc qu'il est intéressant de les étudier ici.

1° LES GALACTORRHÉES PAR TUMEURS TESTICULAIRES.

Certaines tumeurs testiculaires (chorioépithéliome, tumeurs des cellules de LEYDIG) sont des tumeurs endocriniennes. Le chorioépithéliome s'accompagne parfois de galactorrhée ; les tests de grossesse sont positifs chez les sujets atteints de cette affection. Or, les modifications antéhypophysaires observées par divers auteurs [HEIDRICH, MATHIAS et FELS (1930) ; ENTWISLE et HEPP (1935) ; SOLCARD et coll. (1936) ; HERLANT (1937), BERGERET et coll. (1937)] aboutissent à une image hypophysaire comparable à celle de la femme en début de gestation ; en particulier, on y remarque une prolifération extraordinaire de cel-

lules indifférenciées, à rapport nucléo-plasmatique important, reflet d'une hyperactivité cellulaire dans le sens prolifératif : les mitoses sont en effet fréquemment rencontrées. Ces cellules répondent aux éléments décrits par ERDHEIM et STUMME (1909) sous le nom de « cellules de grossesse » ; elles possèdent des potentialités « acidophiles » et un grand nombre d'entre elles présente une fine surcharge acidophile le plus souvent à disposition périphérique. Cette hyperplasie des cellules de grossesse revêt parfois une allure adénomateuse (SOLCARD et coll.) ou pseudoadénomateuse (BERGERET et coll.).

Ces descriptions paraissent superposables à celles des modifications antéhypophysaires chez la femme atteinte de chorio-épithéliome [NOVAK et KOFF (1930) ; MATHIAS (1933)].

2° LES GALACTORRHÉES PAR TUMEURS HYPOPHYSAIRES.

De même, certaines tumeurs hypophysaires peuvent être à l'origine d'une galactorrhée chez l'homme. Les observations histologiques font état d'un adénome tantôt chromophile [MOEHLIG (1929)], tantôt à cellules amphophiles [RUSSFIELD, REINER et KLAUS (1956)], tantôt d'une tumeur de nature indéterminée [Mc CULLAGH et coll. (1956)].

V. — Discussion

Nous venons de présenter quelques observations de galactorrhée comportant une étude histopathologique de l'antéhypophyse. Du point de vue anatomique, on peut schématiquement les séparer en deux groupes :

1° LES GALACTORRHÉES SECONDAIRES A UNE TUMEUR MAMMO-TROPE

L'observation du Pr. HERLANT et de ses collaborateurs (1965) en démontre la réalité. Elle permet de considérer que beaucoup d'adénomes prétendus chromophobes sont en réalité mal désignés, les techniques histologiques employées n'étant pas suffisamment spécifiques pour caractériser certainement le type cellulaire de l'adénome.

2° LES GALACTORRHÉES EN DEHORS DE TUMEURS MAMMOTROPES

a) *Au cours de tumeurs de la région hypophysaire :*

Ces tumeurs pourraient, par compression, aboutir à une levée de l'inhibition hypothalamique et à une hyperplasie des cellules à prolactine.

b) *Les galactorrhées d'origine hypothalamique :*

Syndrome de CHIARI-FROMMEL, aménorrhée-galactorrhée d'origines psycho-affective ou médicamenteuse; en dehors des quelques observations de galactorrhée au cours de tumeurs endocriniennes (chorioépithéliome...) il n'existe aucun document anatomopathologique sur la question. Cependant, un mécanisme de levée de l'inhibition hypothalamique pourrait être là aussi invoqué.

VI. — Conclusion

Après cette rapide revue de la cytologie antéhypophysaire au cours de galactorrhées d'origines diverses, nous avons discuté brièvement la pathogénie de ce phénomène

Deux grandes étiologies peuvent être invoquées, dans l'état actuel de nos connaissances :

— l'adénome à cellules à prolactine, d'une part,

— les galactorrhées par dérèglement hypothalamique quelle qu'en soit l'origine, d'autre part. Dans ces derniers cas, le substratum histologique de la galactorrhée pourrait être une activation des cellules à prolactine de l'antéhypophyse.

En réalité, hormis l'observation d'HERLANT et coll. (1965) au sujet d'un adénome mammothrope, tout le reste demeure du domaine des hypothèses.

LES RELATIONS HYPOPHYSO-THYROIDIENNES EN PATHOLOGIE HUMAINE

Vu sous un angle physiopathologique, le problème des relations hypophyso-thyroïdiennes en pathologie humaine reste actuellement un sujet en pleine évolution, surtout en ce qui concerne la pathogénie de la maladie de BASEDOW.

Là encore, nous débordons très largement du cadre des adénomes hypophysaires proprement dits ; nous envisagerons successivement :

1. L'antéhypophyse au cours des hyperthyroïdies,
2. L'antéhypophyse au cours des hypothyroïdies.

A. — L'antéhypophyse au cours des hyperthyroïdies

I. — Introduction

Depuis ces dernières années, il semble démontré que la maladie de BASEDOW ne relève pas d'une hypersécrétion de thyroestimuline antéhypophysaire. Bien plus, la thyroïde hyperactive des basedowiens paraît ne plus obéir à la régulation hypothalamo-hypophysaire.

De récents travaux font en effet intervenir dans la genèse de ces phénomènes, des *stimulines extra-hypophysaires anormales*, telles que le « Long-Acting Thyroid Stimulator » ou LATS ; ce facteur s'avère chimiquement et physico-chimiquement différent de la TSH. Il est un autre facteur, l'« Exophthalmos-Producing Substance » ou EPS, dont le rôle exophthalmisant est manifeste dans certaines hyperthyroïdies ; son origine hypothalamo-hypophysaire semble actuellement bien admise. Son

rôle apparaît très important dans certains états pathologiques où l'exophtalmie et les œdèmes dominent la scène clinique.

Il n'est pas de notre propos d'insister davantage ici sur ces problèmes, mais il était nécessaire de les évoquer pour comprendre les données cytologiques que nous allons maintenant aborder.

II. — Cytologie antéhypophysaire au cours des hyperthyroïdies

1° LES DONNÉES ANCIENNES ET CLASSIQUES

Nous ne reprendrons pas en détail toute la bibliographie ancienne sur la question (26). En effet, ces travaux signalent des modifications hypophysaires très variables et souvent contradictoires: l'augmentation ou la diminution des cellules chromophiles ou chromophobes, l'hypertrophie ou l'atrophie de la glande. Par contre, fait plus constant, l'hyperhémie de la glande paraît intéressante à noter.

Il nous faut cependant signaler qu'ERDHEIM (1910) découvre un petit adénome basophile de l'hypophyse chez une femme de 42 ans atteinte de maladie de BASEDOW.

WEGELIN (1938) publie une étude de 20 hypophyses de basedowiens. Ses observations aboutissent aux conclusions suivantes :

- il n'existe pas d'hypertrophie remarquable ;
- l'hyperhémie est l'altération la plus constante ;
- les cellules basophiles sont diminuées dans la plupart des cas; elles sont l'objet d'altérations dégénératives.

2° LES DONNÉES MODERNES

RUSSELD (1955) met en évidence chez une femme de 57 ans atteinte d'hyperthyroïdie avec importante exophtalmie et qui n'avait jamais reçu de médications antithyroïdiennes, une forte augmentation des cellules amphophiles et amphophiles hypertrophiques.

(26) On pourra en trouver une analyse dans l'article de WEGELIN (1938).

ALBEAUX-FERNET et ROMANI présentent la même année, le cas d'une femme de 56 ans porteuse d'exophtalmie œdémateuse maligne, rebelle à toute thérapeutique médicale. L'hypophysectomie pratiquée a entraîné chez cette malade la rémission des symptômes. Histologiquement, l'hypophyse est profondément modifiée par une tumeur typiquement endocrinienne à disposition alvéolaire. Les cellules tumorales hypertrophiées, uniformes, ont des limites cytoplasmiques indistinctes. Le PAS y colore une grande quantité de très fines granulations, ainsi que des gouttelettes plus grosses contenues dans une vacuole. Ces éléments basophiles aux techniques trichromiques, PAS-positifs, constituent chez l'Homme, l'équivalent des cellules thyroïdiques de l'hypophyse des animaux de laboratoire.

L'année suivante, HERLANT observe une multiplication considérable des cellules thyroïdiques dans l'hypophyse d'un sujet de 22 ans décédé au cours d'une crise de thyrotoxicose ; ces éléments paraissent bourrés de fines granulations intensément colorables.

KAPPELER (1959) présente l'observation d'un homme de 56 ans dont le tableau clinique se composait de signes d'hyperthyroïdie avec importante exophtalmie, et de signes d'hypopituitarisme génito-surrénal. Dans les suites de l'hypophysectomie l'évolution s'est faite vers l'hypothyroïdie. La tumeur hypophysaire enlevée chirurgicalement était composée de cellules principales, chromophobes à la technique trichrome-PAS. On notera cependant que, six ans plus tôt, ce malade avait reçu des anti-thyroïdiens pour hyperthyroïdie ; ce traitement avait été suivi d'amélioration et c'est seulement six ans après que devait se manifester l'adénome chromophobe (adénome chromophobe vrai ou adénome thyroïdique ?) avec reprise parallèle de l'hyperthyroïdie.

EZRIN et MURRAY (1963) décrivent des altérations régressives des cellules basophiles β_2 (thyroïdiques de leur nomenclature) dans certains états hyperthyroïdiens.

JACKSON (1965) présente le cas d'un patient décédé de thyrotoxicose à l'autopsie duquel un adénome chromophobe de l'hypophyse a pu être retrouvé.

GILBERT-DREYFUS, RACADOT et coll. (1965) rapportent l'histoire clinique d'une femme de 24 ans, basedowienne, à l'autopsie de laquelle les auteurs constatent par examen histolo-

gique de l'hypophyse, une disparition des cellules colorables au bleu Alcian: « un examen attentif au plus fort grossissement permet seulement d'apercevoir de place en place, des cellules de taille très réduite, à noyau petit, dont la mince couronne cytoplasmique se colore en bleu ». En somme, les cellules thyroïotropes apparaissent profondément involuées ; elles rappellent les éléments analogues obtenus chez l'animal de laboratoire soumis à un traitement prolongé par la thyroxine.

III. — Conclusion

Ainsi, l'aspect le plus caractéristique de l'antéhypophyse au cours de la maladie de BASEDOW semble être la présence d'altérations régressives au niveau des cellules thyroïotropes, telles qu'elles ont pu être décrites par GILBERT-DREYFUS, RACADOT et coll. (1965) ; ces altérations, analogues à celles obtenues par administration prolongée de thyroxine chez l'animal de laboratoire, plaident en faveur de l'existence de facteurs thyroïostimulants extra-hypophysaires à l'origine de certaines maladies de BASEDOW.

GILBERT-DREYFUS, BRICAIRE, à propos de la discussion de l'observation de GILBERT-DREYFUS, RACADOT et coll. (1965), pensent que la totalité des maladies de BASEDOW ne répond pas toujours à l'existence d'un facteur thyroïostimulant anormal (LATS) et se demandent si l'hyperthyroïostimulinémie ne pourrait pas être un facteur de thyrotoxicose basedowienne. Nous avons vu que dans certains cas, pouvaient exister des hyperplasies d'éléments mucoprotidiques thyroïotropes, dont l'observation la plus typique est celle d'ALBEAUX-FERNET et ROMANI.

B. — L'antéhypophyse au cours des hypothyroïdies

Les hypothyroïdies périphériques, s'opposant aux hypothyroïdies fonctionnelles, seront seules étudiées dans ce chapitre.

Nous examinerons les modifications de la cytologie antéhypophysaire consécutives à l'insuffisance de fonction de la thyroïde, qu'elle soit congénitale (athyréose, ectopie thyroï-

dienne...) ou acquise (goitre endémique, myxœdème, thyroïdectomie...). Dans ces formes, l'hypersécrétion de TSH observée (elle se conçoit aisément par le mécanisme du « feed-back ») laisse présager une hyperactivité du lobe antérieur de l'hypophyse.

I. — Historique

Nous en dirons seulement quelques mots, les premières descriptions n'apportant que peu d'éléments à la connaissance de la cytologie antéhypophysaire au cours des états hypothyroïdiens (27).

En effet, les premières études de l'hypophyse dans les cas de myxœdème congénital font généralement état d'une hypertrophie de la glande. Cette hypertrophie a été diversement interprétée, et si certains auteurs admettaient une hyperplasie des cellules de grosseur, la plupart constataient une hyperplasie de cellules chromophobes principales ou de type fœtal.

WEGELIN (1925) découvre un adénome à cellules transitionnelles et principales dans un cas d'aplasie thyroïdienne ; dans un second cas, il décrit une vacuolisation des cellules principales superposable à celle observée après extirpation de la thyroïde.

KRAUS (1929) retrouve une vacuolisation siégeant dans des cellules volumineuses non granulaires, les cellules thyroprives.

II. — Données classiques et modernes sur l'histologie de l'antéhypophyse au cours de l'hypothyroïdie

Les travaux sur cette question sont relativement rares ; nous allons les passer successivement en revue.

LANGERON et coll. (1945-1954) décrivent chez deux femmes myxœdémateuses la présence d'une *adénomatose basophile* de l'antéhypophyse, associée, dans un cas au moins, à une hyperplasie des cellules chromophobes.

(27) On trouvera une bibliographie ancienne dans les articles de KRAUS E.J. (1926) et de KRAUS J.E. (1945).

HERLANT (1954-1958) montre qu'il existe une prolifération considérable d'*éléments basophiles hypertrophiés* et peu granulaires dans le myxœdème et le crétinisme.

RUSFIELD (1955) observe l'augmentation importante du nombre des *cellules amphophiles* et *amphophiles hypertrophiques* dans un cas d'aplasie thyroïdienne et dans trois cas de myxœdème acquis. Lorsqu'un traitement par la thyroxine a été pratiqué, l'auteur ne retrouve plus cette hyperplasie des éléments amphophiles.

EZRIN et coll. (1959) désignent du nom de cellules β , les éléments hypertrophiés et fréquemment vacuolisés, caractéristiques de cette affection.

THORTON (1959) retrouve les mêmes modifications de la cytologie antéhypophysaire; les éléments hypertrophiés et vacuolisés contiennent de très fines granulations PAS-positives. Ils ne sont que rarement rencontrés dans les conditions normales.

Plus récemment, EZRIN et MURRAY (1963) donnent à ces mêmes cellules l'appellation de β_2 ; elles correspondent aux cellules « S_2 » de PEARSE et VAN NOORDEN (1963), aux « blue β -cells » de PURVES (1961) et aux cellules δ de la nomenclature de ROMEIS et HERLANT.

GARNEAU et coll. (1964) découvrent dans l'hypophyse d'un nouveau-né présentant une aplasie thyroïdienne, un fort pourcentage d'éléments hypertrophiés à *granulations PAS-positives éparées*.

MELNYK et GREER (1965) présentent le cas d'une femme de 39 ans atteinte d'un myxœdème sévère avec aménorrhée-galactorrhée. L'hypophysectomie pratiquée a entraîné la guérison aussi bien du myxœdème que de la galactorrhée. L'examen histologique de la pièce opératoire a mis en évidence une tumeur constituée essentiellement de *cellules à granulations PAS-positives éparées*, tumeur dont la nature thyrotrope est probable.

Lors de la séance du 4 novembre 1965 de la Société d'Endocrinologie, HERLANT, LINQUETTE, LAINE, FOSSATI, MAY et LEFEBVRE ont présenté un *adénome* hypophysaire à *cellules thyrotropes*, avec syndrome aménorrhée-galactorrhée, chez une malade de 35 ans porteuse d'un myxœdème congénital par ectopie thyroïdienne. L'étude histologique de la tumeur a donné les résultats suivants :

— les cellules irrégulières, étirées, envoient des prolongements entre les éléments voisins;

— les affinités tinctoriales et les caractères histochimiques de ces éléments sont superposables à ceux des cellules thyroïdiques de l'hypophyse normale : les granulations très fines, réagissent au PAS seul, au bleu Alcian seul ou associé au PAS et à l'aldéhyde-thionine.

Fait remarquable, le taux de TSH qui atteignait 1,35 milliunités/ml. (taux normal voisin de 0,2 milliunité/ml.) est tombé à zéro après l'intervention.

III. — Conclusion

Les modifications de la cytologie antéhypophysaire au cours des états d'insuffisance thyroïdienne apparaissent caractéristiques.

On assiste en effet à l'hyperplasie d'un type cellulaire, voire à la formation de véritables adénomes constitués d'une catégorie cellulaire unique.

Les observations modernes ont pu caractériser cet élément selon ses affinités tinctoriales et ses particularités histochimiques.

On peut affirmer qu'il représente chez l'Homme, la source de thyroostimuline antéhypophysaire.

LES ADÉNOMES CHROMOPHOBES

DONNÉES HISTOLOGIQUES

I. — Introduction

L'étude histologique des adénomes chromophobes trouve naturellement sa place au terme de ce travail. En effet, d'après les données de la littérature classique, on peut schématiquement les diviser en deux groupes fondamentalement distincts.

1. LES ADÉNOMES « CHROMOPHOBES » AVEC SYMPTOMATOLOGIE D'HYPERPITUITARISME : Nous avons vu que de telles néoformations peuvent se rencontrer aussi bien dans l'acromégalie, la maladie de CUSHING, que dans les syndromes aménorrhée-galactorrhée... ; nous avons vu aussi qu'elles sont en contradiction totale avec ce que nous savons aujourd'hui de la cytologie hypophysaire normale des Mammifères en général, et de l'Homme en particulier; en fait, et nous croyons en avoir apporté des arguments significatifs dans les chapitres précédents, bon nombre de ces prétendus adénomes chromophobes relèvent d'insuffisances de techniques histologiques (fixation et colorations). Dans certains cas cependant, même avec des techniques parfaitement adaptées en microscopie optique, l'adénome peut apparaître non granulaire ; dans ce cas, la microscopie électronique permet de faire la preuve de sa véritable nature. Actuellement, on ne doit plus se contenter du diagnostic d'adénome chromophile sur de simples hémalun-éosine-safran après fixation au liquide de BOUIN ou de DUBOSC et BRASIL !

A côté de ce groupe, prennent place :

2. LES ADÉNOMES CHROMOPHOBES ASSOCIÉS A UNE SÉMÉIOLOGIE D'HYPOPITUITARISME : eux seuls méritent le nom de chromophile, encore que ce terme prête volontiers à discussion ; la question se pose en effet de savoir si ces tumeurs sont déve-

loppées à partir des éléments indifférenciés de l'antéhypophyse ou de cellules d'une tout autre nature (Cellules du lobe intermédiaire ? Restes embryonnaires ?...). Il ne semble pas, à notre connaissance, que cette question soit abordée de manière certaine dans la littérature mondiale. Quelques observations faisant état d'adénomes chromophobes opérés et qui dans les suites de l'intervention montrent le développement d'un syndrome hyperpituitaire secondaire (voir à ce sujet les chapitres précédents), laissent supposer que le point de départ de la prolifération est au niveau des cellules indifférenciées de l'antéhypophyse, celles-ci pouvant ou non se différencier en éléments sécrétants au cours de l'évolution de la tumeur. On peut concevoir d'autre part, que certains adénomes primitivement chromophiles, perdent au cours de l'évolution leurs potentialités sécrétoires pour ne conserver que les potentialités prolifératives. En réalité, tout cela reste encore du domaine des hypothèses, et aucun fait vraiment probant ne vient les confirmer. De plus, on ne peut faire un parallèle entre les cellules hypophysaires *normales* et les cellules *tumorales* adénomateuses (cf. à ce sujet le très grand polymorphisme des adénomes associés à l'Acromégalie, et même des adénomes chromophobes).

Quoi qu'il en soit, nous exposerons dans ce travail, les données classiques sur les adénomes chromophobes, ainsi que les notions apportées par de rares observations histologiques et ultrastructurales modernes. Nous avons, pour ce faire, dépouillé des centaines de références bibliographiques ; très peu d'auteurs donnent une description histologique valable de ces adénomes ; aussi nous ne détaillerons pas les observations comme nous l'avons fait au cours des chapitres précédents (le lecteur pourra, s'il le désire, se reporter aux références bibliographiques en fin d'ouvrage ; en effet la plupart ne seront pas citées dans le texte).

II. — Données classiques

Nous avons vu, à propos de la classification des adénomes hypophysaires, que le groupe des adénomes chromophobes avait été démembré en plusieurs sous-types histologiques ; en effet, depuis les classifications de COURTELLEMONT (1911) et de

ROUSSY et CLUNET (1911), sont apparus à côté de l'adénome chromophile proprement dit, les adénomes à cellules fœtales de KRAUS (1926), les adénomes à cellules de grossesse de POINDECKER (1913).

La première description histologique cohérente de l'adénome chromophile est due à LÆWENSTEIN (1907) ; CUSHING (1922) les désigne sous le nom de « chromophile struma », COSTERO et BERDET (1929) sous le nom de « adenocistomas » chromophiles.

Depuis, ils ont été étudiés histologiquement par un petit nombre d'auteurs: DOTT et BAILEY (1925), SCHNITKER et coll. (1938), COURJON (1947), NURNBERGER et KOREY (1953), KERNOHAN et SAYRE (1956), VAN ROSSUM (1959), BRION et FANJOUX (1958)...

1° DÉFINITION DE L'ADÉNOME CHROMOPHILE

Elle est basée sur trois catégories d'arguments :

a) *Les arguments cliniques endocrinologiques :*

Ce sont les constatations d'un panhypopituitarisme, associant une insuffisance thyroïdienne et surrénalienne à un déficit des fonctions génitales, du moins dans sa forme schématique chez l'adulte. Chez l'enfant, l'association la plus fréquente semble être un nanisme avec un myxœdème.

En pratique, les formes dissociées sont de loin les plus fréquentes, à type d'aménorrhée primaire isolée, de myxœdème ou de syndrome adiposo-génital.

Au syndrome endocrinien, s'ajoutent les signes de la série tumorale, que nous n'envisagerons pas.

b) *Les arguments biologiques :*

Ce sont les tests dynamiques et les dosages biologiques applicables aux glandes endocrines périphériques et à l'hypophyse.

c) *Les arguments histologiques :*

Ce sont les constatations de la nature non granulaire de l'adénome hypophysaire; les cellules adénomateuses sont alors définies comme ressemblant aux cellules principales de l'antéhypophyse.

2° CLASSIFICATIONS DES ADÉNOMES CHROMOPHOBES

Suivant les travaux classiques, deux types de classifications ont été proposés :

a) *Classification selon le type architectural :*

Mise au point par DOTT et BAILEY (1925), elle concerne l'arrangement cellulaire au sein de l'adénome. Les auteurs distinguent la forme *trabéculaire* de la forme *massive* ou *diffuse*. Parmi les formes trabéculaires, un certain nombre d'auteurs sépare les formes sinusoidale et alvéolaire, des formes papillaires.

D'autres sous-types ont pu être encore introduits : formes pseudo-lobulaire (COURJON) et lobulaire, par exemple.

En fait, cette distinction a perdu beaucoup de son intérêt à l'heure actuelle; en pratique, il suffit de retenir les formes à disposition endocrinoïde et les formes diffuses, en nappes.

b) *Classification selon le type cytologique :*

Quatre groupes sont classiques :

1. les adénomes à grandes cellules claires ou à cellules principales typiques ;
2. les adénomes à petites cellules claires ou à petites cellules principales ;
3. les adénomes à cellules de grosseur ;
4. les adénomes à cellules fœtales ou à cellules indifférenciées.

SCHERRER (1961) note, à juste raison, la relative indifférence des auteurs à l'égard de ces classifications, à cause, en partie du moins, des divergences dans l'interprétation concernant la cellule chromophobe en général et de l'absence de corrélations histocliniques.

3° STRUCTURE HISTOLOGIQUE DES ADÉNOMES CHROMOPHOBES

a) *Architecture :*

L'adénome chromophobe peut, nous venons de le voir, se présenter sous plusieurs formes architecturales :

1. *dans la forme diffuse*, la tumeur est constituée par de vastes plages cellulaires semées de fins tractus conjonctivo-vasculaires, irréguliers, isolés ou découpant la tumeur en vastes lobules. On peut y observer parfois des capillaires de type sinusoïde ;

2. *dans la forme trabéculaire*, plusieurs variétés sont à considérer :

— les dispositions *alvéolaires* ou *sinusoïdales* rappellent à un degré moindre, la structure endocrine de l'hypophyse normale. L'adénome paraît alors divisé en petites loges cloisonnées par des formations conjonctivo-vasculaires grêles. Les cordons cellulaires, en travées tortueuses, sont séparés les uns des autres par des capillaires généralement distendus ;

— le type *pseudo-lobulaire* ou *lobulaire* est composé d'amas cellulaires pleins, de dimensions relativement importantes et plus ou moins séparés les uns des autres par des cloisons conjonctivo-vasculaires parfois très fournies ;

— la forme *papillaire* mérite une place à part ; elle réalise un agencement particulier des cellules le long des septa conjonctivo-vasculaires. Les cellules de forme généralement cylindrique semblent fixées radialement autour d'un vaisseau sanguin. Certains auteurs [ANTONI (1950)] y voient une analogie avec la structure des épendymomes papillaires.

Le type le plus fréquent est de loin le type diffus ; viennent ensuite les formes alvéolaire et trabéculaire, puis la forme papillaire. En fait, la plupart des adénomes hypophysaires associent dans une même tumeur ces différentes dispositions ; cependant, on parlera d'adénome à structure trabéculaire par exemple, lorsque cette architecture est prédominante dans la tumeur.

b) *Stroma conjonctif, vascularisation :*

Il existe très souvent un contraste marqué entre la vascularisation des adénomes chromophobes qui est en général relativement pauvre, et l'importance du stroma conjonctif. Ceci est caractéristique de l'adénome chromophobe.

On peut y observer d'autre part des zones de nécrose dues vraisemblablement à une insuffisance de vascularisation ; par

endroits même, l'adénome est remplacé par des amas scléreux ou fibrineux englobant des éléments cellulaires nécrosés.

On note fréquemment la présence de kystes mucipares analogues à ceux normalement rencontrés dans la région du lobe intermédiaire ; formés d'une assise de cellules cylindriques, ils contiennent en leur intérieur une substance colloïde amorphe fortement PAS-, bleu Alcian-, fuchsine paralaldéhyde-positive.

4° ASPECTS CYTOLOGIQUES DES ADÉNOMES CHROMOPHOBES

Contrastant avec le très grand polymorphisme cellulaire qui existe d'un adénome à l'autre, l'aspect cytologique est remarquablement monomorphe au sein d'un même adénome. Schématiquement on a pu distinguer quatre types cellulaires différents :

a) *Les adénomes à grandes cellules claires ou cellules principales typiques ;*

celles-ci ressemblent aux cellules principales de l'hypophyse normale ; elles sont caractérisées par leur forme cylindrique ou cubique ; leur noyau volumineux peut être monstrueux et parfois pycnotique. Le cytoplasme est faiblement éosinophile, agranulaire. Le stroma est dans cette forme généralement hyperplasié, la vascularisation intense.

b) *Les adénomes à petites cellules claires ou petites cellules principales ;*

les cellules adénomateuses ressemblent à celles du type précédent, mais sont plus petites. Leur noyau arrondi est riche en chromatine. Leur cytoplasme très réduit est nettement basophile et agranulaire.

Ces deux types cellulaires sont les plus fréquemment rencontrés.

c) *Les adénomes à cellules de grosseur :*

ils sont constitués de cellules cylindro-cubiques, dont le cytoplasme non granulaire est coloré en rose par l'éosine, et qui

ressemblent aux cellules principales hypertrophiques et hyperplasiques rencontrées au début de la gestation [« Schwangerschaftszellen » d'ERDHEIM et STUMME (1909)]. Selon les données classiques, cette catégorie d'adénomes serait intermédiaire entre les adénomes chromophobes et les adénomes mixtes. En fait, on considère actuellement que les cellules décrites par ERDHEIM et STUMME correspondent à des éléments prolactiniques ; on ne peut donc considérer ces adénomes comme des tumeurs chromophobes.

d) *Les adénomes chromophobes à cellules fœtales ou indifférenciées :*

ils sont formés d'éléments analogues à ceux de l'hypophyse embryonnaire, et à ceux rencontrés chez l'adulte dans les parties latérales de l'antéhypophyse, où ils se présentent sous forme cylindrique, disposés en cordons enchevêtrés, répondant à des vestiges embryonnaires.

Dans les adénomes de ce type, les cellules sont groupées en travées séparées par des capillaires dilatés ; leur cytoplasme apparaît clair aux techniques trichromiques courantes, leur noyau allongé, grêle, en bâtonnet, très riche en chromatine.

On peut observer [COURJON (1947)] ces mêmes éléments isolés ou en amas, à la périphérie de différents types d'adénomes.

Il n'est pas rare de rencontrer au sein d'adénomes chromophobes un certain pourcentage de cellules chromophiles, acidophiles, ou basophiles. Leurs caractères cytologiques montrent qu'elles ne participent pas au processus tumoral.

Des mitoses sont assez souvent observées, de même qu'un certain degré d'anisocaryose ne préjugeant en rien de l'évolutivité de la tumeur. On sait à ce sujet, les grosses difficultés qu'éprouvent les anatomopathologistes à poser un diagnostic de malignité sur de simples images histologiques. On ne rencontre que rarement dans les adénomes chromophobes des images dites « d'endocytogénèse ».

Que reste-t-il actuellement de ces classifications ?

Sur le plan architectural, il est intéressant de savoir si la tumeur adopte une disposition endocrinoïde (trabéculaire, alvéolaire...) ou une disposition en nappes. Par contre, les classifi-

cations basées sur le type cytologique ne peuvent pas actuellement être retenues; en effet, elles ont été proposées à une époque où les techniques cytologiques applicables à l'antéhypophyse n'étaient que très imparfaites et bon nombre d'adénomes chromophiles ont été étiquetés chromophobes. De plus, si l'on observe attentivement l'iconographie publiée sur ce sujet, on ne peut que constater le très grand polymorphisme cytologique qui existe d'un adénome à l'autre; ainsi, la classification en quatre types principaux, telle qu'elle a pu être exposée, nous paraît nettement insuffisante. Une bonne description cytologique nous semble préférable à une classification illusoire.

III. — Données modernes

Seul un petit nombre de travaux a été publié récemment sur ce sujet avec des techniques appropriées (nous éliminons les travaux encore trop nombreux qui font état de techniques trichrome HES).

RUSSEFIELD, REINER et KLAUS (1956) présentent une étude de 19 adénomes hypophysaires « chromophobes ». L'application de la méthode au PAS montre que 18 d'entre eux sont en fait constitués de cellules amphophiles à granulations PAS-positives dispersées (28), de cellules amphophiles hypertrophiques et rarement d'éléments chromophobes (cellules agranulaires à petits noyaux). Dans un cas seulement, la tumeur était composée de cellules chromophobes pycnotiques. Ils écrivent à ce sujet : « it also appears that some of the symptoms of patients with « chromophobe adenomas » are due to hypophyseal hyperfunction rather than to hypophyseal hypofunction or « panhypopituitarism » as usually stated ». Ainsi la déficience d'une glande endocrine pourrait, de façon réactionnelle, aboutir à la production d'adénomes hypophysaires d'aspect « chromophobe » lorsque les méthodes de coloration employées ne sont pas spécifiques.

Cette assertion rejoint les résultats expérimentaux; en effet, la suppression d'une glande périphérique soumise à l'action

(28) Rappelons que pour ces auteurs, les éléments amphophiles seraient capables de sécréter toutes les stimulines antéhypophysaires; ils pourraient correspondre à des cellules dégranulées.

des stimulines antéhypophysaires peut aboutir à l'hyperplasie, à la formation de véritables adénomes hypophysaires d'aspect « chromophobe » (en réalité dégranulés) sécrétant la stimuline spécifique de la glande supprimée. Nous ne détaillerons pas ici ces travaux expérimentaux (29).

En somme, bon nombre d'adénomes décrits comme « chromophobes » sont en réalité des adénomes réactionnels à un myxoédème, à une maladie d'ADDISON... (Nous présenterons ainsi un adénome thyroïdotepe réactionnel, dans la deuxième partie de cet exposé.)

1° EN MICROSCOPIE OPTIQUE :

Les travaux récents confirment en partie les données classiques : « les adénomes chromophobes possèdent une architecture originale (importance du stroma conjonctivo-vasculaire autour duquel s'ordonnent les cellules). Ils ont en outre des caractères cytologiques propres, concernant notamment leurs noyaux, qui sont d'aspect beaucoup plus régulier que dans les formes précédentes » [KLOTZ, RACADOT et OLIVIER (1964)].

SCHELIN (1962) insiste lui aussi sur le monomorphisme remarquable des cellules adénomateuses dans les adénomes chromophobes ; à propos d'une étude de treize pièces, il distingue :

— les adénomes à *petites cellules* dont les cytoplasmes offrent une limite peu nette et dont les noyaux paraissent sombres ; ces cellules sont agranulaires ; le PAS leur confère parfois une teinte rose pâle, mais il n'existe ni granulations « acidophiles » ni granulations « basophiles » ;

— les adénomes à *grandes cellules*, constitués d'éléments à cytoplasme plus abondant, à limites cellulaires plus nettes, à noyaux plus gros parfois vésiculeux. Le cytoplasme apparaît finement et abondamment granulaire. Certaines de ces granulations peuvent être PAS-positives ; elles sont cependant distinctes des granulations spécifiques « acidophiles » ou « basophiles ».

Sur certaines préparations, SCHELIN a pu mettre en évidence dans le cytoplasme des deux catégories cellulaires précédem-

(29) On pourra trouver une bibliographie sur ce sujet dans « Cytologie de l'Adéno-hypophyse », édité par J. BENOIT et C. DA LAGE, 1963, et en particulier dans la revue bibliographique de DA LAGE (cf. référence n° 79).

ment décrites, l'existence d'un pigment brun violet, d'inclusions PAS-positives en partie vacuolisées et de nature lipidique. Ces inclusions montrent une forte autofluorescence jaune, elles se colorent au noir Soudan B. Enfin, la rareté des figures mitochondriques est à souligner.

2° EN MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE :

Les travaux de SCHELIN (1962) conduisent aux notions suivantes :

— le monomorphisme nucléaire est remarquable; il existe un ou deux nucléoles bien visibles ;

— le cytoplasme des cellules contient des granulations de deux types : certaines, les plus grosses, ont un diamètre moyen de 300 m μ , d'autres, sont beaucoup plus fines, de 100 à 125 m μ ; fait remarquable, ces granulations sont très rares, elles ne se trouvent jamais associées au sein d'une même cellule. La fréquence de ces deux types de granulations est très variable d'un adénome à l'autre.

L'auteur a pu retrouver les inclusions lipidiques décrites en microscopie optique.

— Les mitochondries, en nombre très variable, présentent des crêtes transversales et l'ultrastructure habituelle. Cependant, OLIVIER (1965) signale de multiples anomalies portant essentiellement sur les mitochondries mais aussi sur l'ergastoplasme et l'appareil de GOLGI, dans les cellules des adénomes chromophobes.

IV. — Conclusions

Il convient actuellement de réserver le terme d'adénome chromophobe aux tumeurs hypophysaires non granulaires et s'accompagnant d'un hypopituitarisme. En dehors de cette proposition, il semble que l'on ne puisse, à l'heure actuelle, définir convenablement l'adénome chromophobe à partir de données cytologiques et ultrastructurales. Cette question devra être reprise presque intégralement dans l'avenir.

CONCLUSIONS

Au terme de cet exposé bibliographique sur la cytologie de l'antéhypophyse humaine pathologique, et en particulier sur les adénomes hypophysaires, on se rend compte que des progrès considérables ont été réalisés depuis ces dernières années mais que de nombreux problèmes demeurent sans solution, et qu'il reste encore beaucoup à faire.

1° Essais de classification des adénomes hypophysaires :

A la lumière des travaux modernes, les anciennes classifications des adénomes hypophysaires doivent être modifiées. Ainsi, parmi les adénomes chromophiles, on distingue actuellement :

1. LES ADÉNOMES SOMATOTROPES :

Adénomes le plus souvent associés à l'acromégalie ; le type cellulaire en cause est variable d'un adénome à l'autre ; ce groupe paraît devoir être divisé en deux :

— *Les adénomes somatotropes typiques* : ils correspondent aux adénomes « acidophiles » des classiques ; ils sont caractérisés cliniquement par un syndrome acromégalique pur et ne sont généralement pas chirurgicaux.

— *Les adénomes atypiques* : ce groupe de formations fait la transition avec les adénomes mixtes. Les cellules tumorales présentent des granulations orangeophiles au tétrachrome d'HERLANT ; elles prennent une disposition marginée. Les caractères cytologiques font de ces adénomes, des formes hyperactives ; les anomalies cytologiques y sont d'autant plus nombreuses que la charge granulaire est moins prononcée ; ils ont une tendance locale maligne et sont chirurgicaux.

2. LES ADÉNOMES MIXTES :

Ils associent des signes d'hyperpituitarisme partiel (acromégalie fugitive, hirsutisme...) et des signes d'hypopituitarisme. Ils sont caractérisés histologiquement par une grande ressemblance avec les adénomes somatotropes du point de vue architectural, par leur aspect cytologique extraordinairement polymorphe d'une part, par l'absence en microscopie optique et le petit nombre en microscopie électronique de granulations somatotropes d'autre part, enfin par la présence de fines granulations de nature encore indéterminée. Les anomalies cytologiques sont très fréquentes. Le potentiel évolutif de ces tumeurs est très important ; elles sont nettement chirurgicales.

3. LES ADÉNOMES CORTICOTROPES :

Ils sont à l'origine de certaines maladies de CUSHING. Les cellules adénomateuses sont caractérisées par la présence dans le cytoplasme, de fines granulations érythrosinophiles au tétrachrome.

4. LES ADÉNOMES THYRÉOTROPES :

Ils s'observent particulièrement au cours de certains myxoédèmes et s'accompagnent d'une hyperthyroestimulinémie. Ils sont caractérisés par la présence d'un type cellulaire qui possède de fines granulations, bleues au tétrachrome d'HERLANT PAS - et bleu Alcian - positives, et se colorant par la fuchsine paralaldéhyde.

5. LES ADÉNOMES A CELLULES MSH :

On peut les observer dans certaines maladies de CUSHING ; le type cellulaire composant ces adénomes semble correspondre aux cellules basophiles des Classiques ; il se colore électivement par la fuchsine paralaldéhyde selon la méthode de GOMORI. On peut y observer le phénomène de hyalinisation décrit par CROOKE.

6. LES ADÉNOMES MAMMOTROPES :

S'accompagnent d'un syndrome aménorrhée-galactorrhée ; le type cellulaire responsable se caractérise par la présence dans

le cytoplasme de granulations de grandes dimensions, érythro-sinophiles au tétrachrome d'HERLANT.

7. LES ADÉNOMES CHROMOPHOBES :

Nous en avons dit quelques mots à la fin de cet exposé. Ils sont agranulaires en microscopie optique, caractérisés par un monomorphisme remarquable des cellules au sein d'un même adénome, et un grand polymorphisme d'aspects d'un adénome à l'autre. En microscopie électronique, les anomalies des organelles cytoplasmiques et notamment des mitochondries sont à signaler.

En fait cette classification n'est basée que sur un petit nombre d'observations ; elle est donc susceptible de remaniements dans un proche avenir, mais nous pensons qu'elle constitue un point de départ pour des travaux ultérieurs.

2° L'étude des adénomes hypophysaires peut-elle apporter des documents à la connaissance des types cellulaires de l'antéhypophyse humaine ?

Mis à part le problème des adénomes mixtes et des adénomes chromophobes, nous pensons que cette étude peut en effet apporter des données à la connaissance de l'antéhypophyse humaine normale. Cependant, il est nécessaire de ne pas perdre de vue que l'on ne peut pas superposer les résultats obtenus avec de telles observations, à ceux pouvant théoriquement être obtenus par l'étude de types cellulaires normaux.

Les cellules tumorales semblent dans beaucoup de cas, ne plus obéir au contrôle normal hypothalamique ; leur morphologie est très différente de celle des cellules antéhypophysaires normales ; il en est de même de leurs réactions physiopathologiques. Aussi ne devra-t-on pas mettre en parallèle les cellules hypophysaires normales et les cellules adénomateuses tumorales.

CHAPITRE SECOND

TRAVAUX PERSONNELS A PROPOS DE QUELQUES ADENOMES HYPOPHYSAIRES HUMAINS

- I. — Introduction
- II. — Matériel et Méthodes
- III. — Résultats
- IV. — Discussions
- V. — Conclusion

I. — INTRODUCTION

Lorsqu'en 1962 le Professeur P. GUINET nous a confié l'étude de la cytologie des adénomes hypophysaires, il n'existait alors aucun document récent sur cette question, et nous avons dû prendre comme point de départ les thèses de COURJON (1947) et de SCHERRER (1961).

La première pièce que nous avons examinée (janvier 1963) concernait un adénome thyroïdotepe dû à l'obligeance du Professeur WERTHEIMER ; il a accueilli favorablement la naissance de ce travail ; nous le prions d'accepter ici le témoignage de notre gratitude.

Nous devons mentionner l'excellent accueil que nous avons reçu de la part du Professeur MANSUY et du Professeur LECUIRE ; la plupart des pièces hypophysaires présentées ici proviennent de leurs cliniques neurochirurgicales.

Les résultats de ces trois années de recherche sur les adénomes hypophysaires sont indiqués plus loin ; nous avons voulu montrer que les techniques anatomopathologiques de routine sont insuffisantes et inadaptées à l'étude cytologique des adénomes hypophysaires ; pour chaque tumeur prélevée chirurgicalement, un fragment a été fixé au mélange de Bouin ordinaire et coloré à l'hémalum-phloxine-safran ; le Professeur Agrégé M. TOMMASI a eu l'obligeance d'examiner ces lames et d'en faire un compte rendu anatomopathologique que nous reproduisons. Les autres fragments ont été fixés au mélange de Bouin-Hollande-sublimé ; nous leur avons appliqué les techniques cytologiques spécifiques.

II. — MATERIEL ET METHODES

1° Le matériel

Cette étude porte sur 23 pièces hypophysaires humaines qui se répartissent de la manière suivante :

— 22 adénomes hypophysaires :

- 2 acromégalies
- 1 adénome thyroïdique
- 1 adénome mixte
- 18 adénomes « chromophobes »

tous prélevés neurochirurgicalement et fixés dans de bonnes conditions.

— 1 hypophyse humaine non tumorale, prélevée post-mortem.

Certaines de ces tumeurs offrent entre elles de grandes analogies histologiques et cytologiques, surtout en ce qui concerne les adénomes chromophobes. Pour ne pas surcharger ce travail, et pour éviter les répétitions, nous ne présenterons que 11 adénomes de façon détaillée.

2° Les méthodes

Nous avons utilisé les mêmes méthodes histologiques que pour l'étude de l'antéhypophyse du Hamster doré. Les pièces ont été fixées 6 jours au mélange de Bouin-Hollande-sublimé ; après inclusion en paraffine, elles ont été coupées à 3, 4 et 5 μ d'épaisseur. Les techniques de coloration ont été les suivantes :

- méthode trichromique de CLEVELAND-WOLFE ;
- méthode tétrachrome au bleu d'alizarine acide d'HERLANT, suivant les modifications de RACADOT ;
- réaction du PAS-orange G ;
- réaction du bleu Alcian pH 0,2 et 3, associée au PAS ;
- technique à la fuchsine paraldéhyde selon GABE, suivie de contre-coloration au mélange de HALMI.

III. — LES RESULTATS

Nous présentons ces 11 observations de la manière suivante :

— dans un premier paragraphe, un diagnostic clinique plutôt qu'un résumé d'observation, renseigne sur l'état endocrinien du malade ;

— dans un second paragraphe, sont présentés les résultats de l'examen anatomopathologique de routine ;

— dans un troisième paragraphe, enfin, nous indiquons les observations cytologiques effectuées sur la tumeur.

Les photographies ont été tirées d'après un négatif Kodak ou Adox ; elles ont été prises sur un Orthomat Leitz au grossissement (G. : $\times 40$) ou à l'Immersion.

Observation N° I

M. Joseph F..., 30 ans. N° 10.298. Pr. WERTHEIMER.

1° CLINIQUEMENT : Myxœdème, retard staturo-pondéral, impuissance sexuelle, exophtalmie bilatérale.

2° EXAMEN HISTOPATHOLOGIQUE DE ROUTINE (30)

(Pr. Agrégé TOMMASI) :

Aux colorations standards (hémalun-phloxine-safran) après inclusion en paraffine, l'aspect est celui d'un adénome hypophysaire à structure trabéculée endocrinoïde assez typique, en majeure partie composé de grandes cellules claires de type chromophile associées à un certain nombre d'éléments plus éosinophiles et de taille variable (petites et grandes cellules éosinophiles). La tumeur n'est pas très cellulaire mais comporte un certain degré d'irrégularités nucléaires (anisocaryoses, noyaux irréguliers) qui doivent peut-être faire admettre quelques réserves pronostiques.

(30) N° AH 842 du laboratoire d'anatomie pathologique de la Faculté.

3° ETUDE CYTOLOGIQUE :

L'examen histologique de la tumeur montre qu'il s'agit plus d'une hyperplasie adénomateuse que d'un adénome vrai ; en effet, si l'on rencontre par endroits de petits nodules adénomateux (1 à 2 mm. de diamètre), la plupart du temps, les cellules hyperplasiques infiltrent le parenchyme hypophysaire sain.

a) *Les cellules adénomateuses :*

— Elles prennent une *disposition* endocrinoïde typique, variable d'une région à l'autre de l'adénome (trabéculée, cordonale, alvéolaire ou massive).

— Elles sont de *forme* et *taille* très variables. Arrondies globuleuses, ou allongées cylindriques ou fusiformes, elles sont toujours volumineuses ; leur aspect général est assez irrégulier ; elles envoient des prolongements parfois très longs entre les éléments voisins.

— Leurs *noyaux* hypertrophiés, vésiculeux, montrent fréquemment la présence d'un gros nucléole. Il n'existe que de rares cellules binucléées ; la forme des noyaux est toujours régulière.

— Les *cytoplasmes* sont très hypertrophiés ; les limites cytoplasmiques sont nettes dans les régions d'hyperplasie périadénomateuses, et sont plus floues au centre de l'adénome.

— A la *méthode tétrachrome* d'HERLANT, les cellules prennent le bleu d'aniline de façon plus ou moins intense ; d'une manière générale, elles sont parsemées de fines granulations bleu ciel. La charge granulaire est très variable d'une cellule à l'autre ; certains éléments sont bourrés de granulations, d'autres n'en renferment que très peu. Quelquefois, on peut observer au voisinage du noyau une zone arrondie, image d'un appareil de GOLGI hypertrophié. Enfin, certaines cellules sont vacuolisées.

— Les caractères histochimiques des granulations permettent de préciser la nature cellulaire de l'hyperplasie : au PAS-orange G, ces granulations prennent une teinte violette ; elles se colorent en bleu au PAS-bleu Alcian ; la fuchsine paraldéhyde objective la présence de fines granulations violettes.

On peut parfois observer au voisinage du noyau, une formation PAS-positive multi-vacuolaire.

Ainsi, l'ensemble des affinités tinctoriales et des caractères histochimiques permet de conclure à la nature *thyroïdienne* des cellules hyperplasiques.

b) *Le parenchyme hypophysaire sain :*

Nous avons eu la chance d'observer un gros fragment de parenchyme hypophysaire sain. Sans vouloir en donner une description détaillée, il faut souligner :

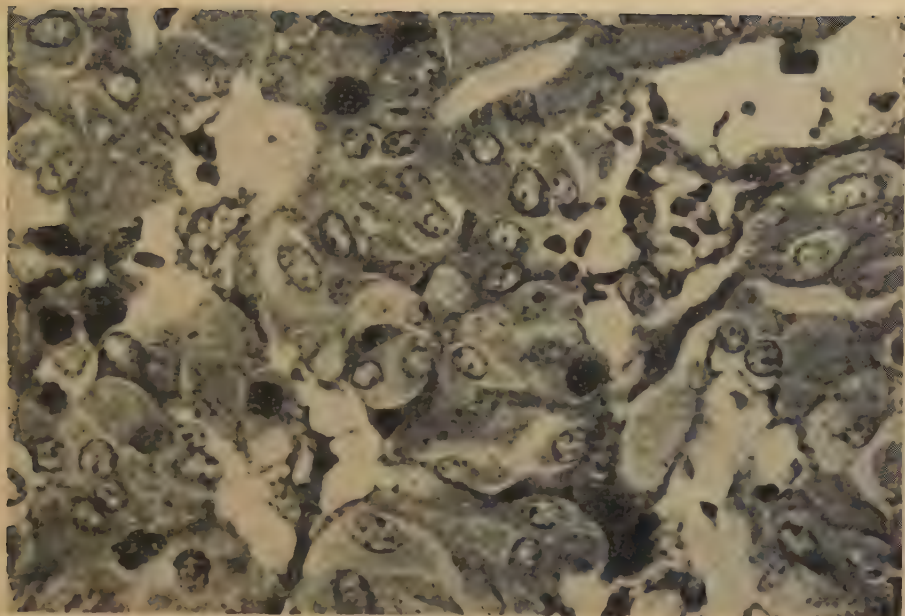


PLANCHE VIII. — *Adénome thyroïdote* (Obs. I). — Remarquer les différentes dispositions prises par l'adénome : cordonale sur la photographie du haut (coloration tétrachrome d'Herlant), acineuse sur celle du bas (technique à la fuchsine paraldéhyde). La teinte des cytoplasmes est variable d'une cellule à l'autre, en relation avec une diversité de charge granulaire. (Orthomat Leitz, G. : $\times 40$).

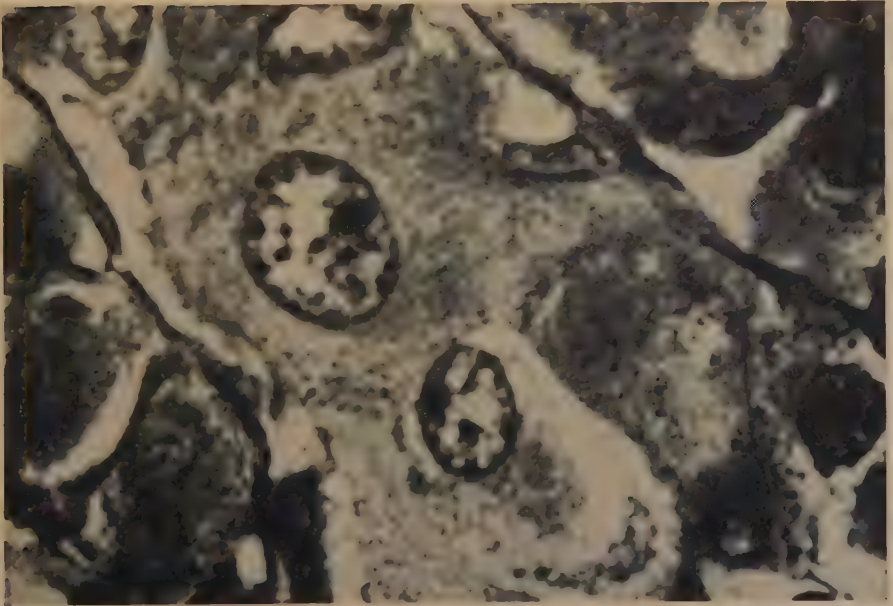
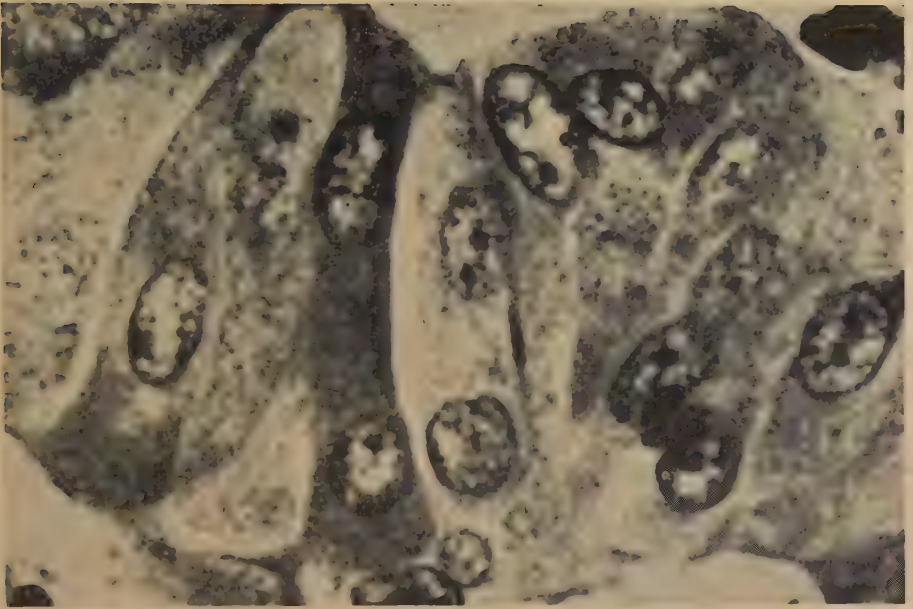


PLANCHE IX. — *Adénome thyroïdique* (Obs. I). — Les cellules adénomateuses ou hyperplasiques sont de grandes dimensions ; leurs noyaux apparaissent vésiculeux, clairs (comparer avec les deux cellules somatotropes, photo du bas, en bas et à gauche). Leur forme est irrégulière, les limites cellulaires sont souvent floues ; leur charge granulaire est variable. Coloration tétrachrome d'Herlant. (Orthomat Leitz, Immersion).

— L'absence de cellules thyroïdiques normales ; tous les éléments réagissant au bleu Alcian sont hypertrophiés, hyperfonctionnels et dégranulés, analogues aux éléments adénomateux.

— Les cellules orangeophiles au tétrachrome d'HERLANT et au PAS-orange G ont en général une charge granulaire peu importante et une zone de Golgi très développée. Elles s'identifient aux cellules somatotropes.

— Nous n'avons pas pu mettre en évidence la présence d'éléments à fines granulations érythrosinophiles (cellules corticotropes), ni celle d'éléments à grosses granulations érythrosinophiles (cellules à prolactine).

— Les cellules basophiles classiques (probablement cellules à MSH) présentent des aspects cytologiques normaux. Il n'existe pas de cellule hyaline de CROOKE.

— Enfin, au PAS-orange G, certains éléments contiennent des enclaves PAS-positives arrondies, au sein d'un cytoplasme rose pâle et finement granulaire. Ils correspondent aux descriptions classiques des cellules gonadotropes LH.

En somme, on peut affirmer, chez ce malade, l'existence d'un adénome thyroïdique réactionnel à une insuffisance thyroïdienne.

Observation N° II

Mlle Huguette M..., 37 ans. N° 375. Pr. MANSUY.

1° CLINIQUEMENT : Aménorrhée, déficit thyroïdien, asthénie, obésité, signes de tumeur hypophysaire.

2° EXAMEN HISTOPATHOLOGIQUE DE ROUTINE (31)

(Pr. Agrégé TOMMASI) :

Sur les colorations standards, il s'agit d'un adénome hypophysaire de structure mixte, cordonale et surtout papillaire périvasculaire, composé en majorité de cellules de type chromophile, avec très rares éléments éosinophiles. L'ensemble des noyaux présente un aspect très régulier, sans anomalie notable, et sans signes histologiques pouvant laisser présager une évolutivité plus grande que la moyenne.

3° ETUDE CYTOLOGIQUE :

— Les cellules adénomateuses, polyédriques, ont une forme très régulière.

(31) N° 63/17 du laboratoire d'anatomie pathologique du Centre Neurologique.

— Les noyaux, réguliers et de taille moyenne, montrent un petit nucléole ; il n'existe que de très rares cellules plurinucléées ou à noyaux hypertrophiés ; les mitoses y sont absentes.

— Les cytoplasmes prennent une teinte bleu pâle au tétrachrome d'HERLANT mais sans granulations spécifiques ; dans quelques cellules, on peut déceler au voisinage du noyau, une zone basophile arrondie.

— Au PAS et au bleu Alcian on ne peut pas mettre en évidence de granulations comparables à celles des cellules à mucoprotéines.

— Signalons l'existence au sein de l'adénome, de kystes mucipares formés d'une assise de cellules cubiques, et remplis d'une substance amorphe PAS-positive.

— En périphérie de l'adénome, il existe un fragment de parenchyme hypophysaire profondément remanié et dans lequel on peut encore reconnaître des cellules somatotropes et des cellules « basophiles » dont il est impossible de déterminer la nature exacte.

L'ensemble de ces caractères fait porter le diagnostic d'*adénome chromophobe*.

Observation N° III

M. Henri M..., 56 ans. N° 369. Pr. MANSUY.

1° CLINIQUEMENT : Signes de tumeur hypophysaire, mais pas de bilan endocrinien.

2° EXAMEN HISTOPATHOLOGIQUE DE ROUTINE (32)

(Pr. Agrégé TOMMASI) :

Adénome chromophobe de l'hypophyse, d'architecture papillaire périvasculaire homogène, sans nécrose histologiquement visible. La tumeur offre une richesse nucléaire assez grande, ainsi que quelques irrégularités de volume des noyaux ; mais il n'y a pas de mitoses, de monstruosité, et il ne semble pas s'agir d'un type plus évolutif que la moyenne.

3° ETUDE CYTOLOGIQUE :

— Les cellules adénomateuses prennent une disposition endocrinoïde assez caractéristique.

— Les cellules de taille moyenne sont assez régulières.

(32) N° 63/6 du laboratoire d'anatomie pathologique du Centre Neurologique.

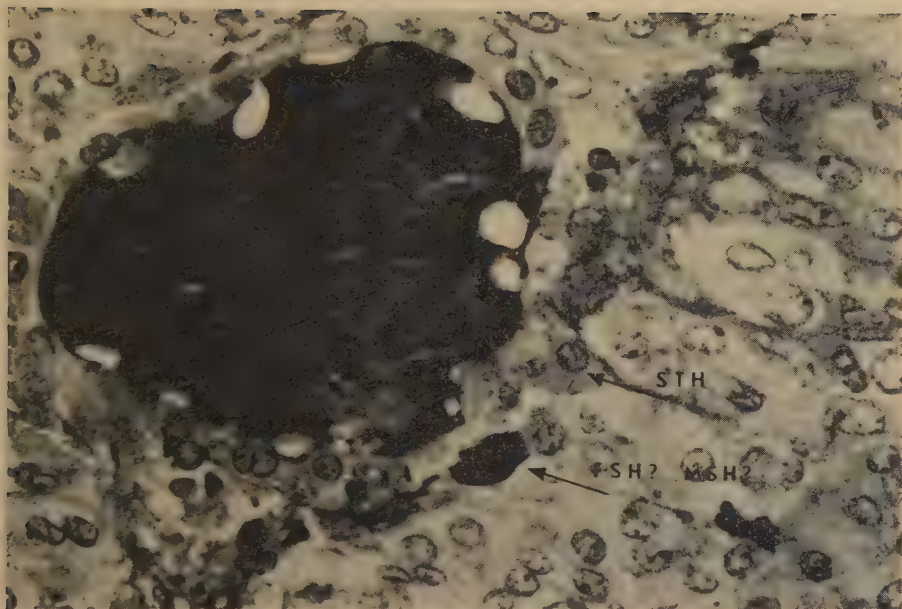


PLANCHE X. — *Adénome chromophile* (Obs. II). — La partie gauche de la photographie est occupée par un kyste muco-pare, formé d'une assise de cellules cubiques et contenant un matériel amorphe, PAS-positif. Remarquer la présence d'une cellule orangeophile somatotrope (STH) et d'un élément PAS-positif (FSH ? MSH ?) ne participant pas au processus tumoral. Coloration au PAS-glycémalum-orange G. (Orthomat Leitz, G. : $\times 40$).

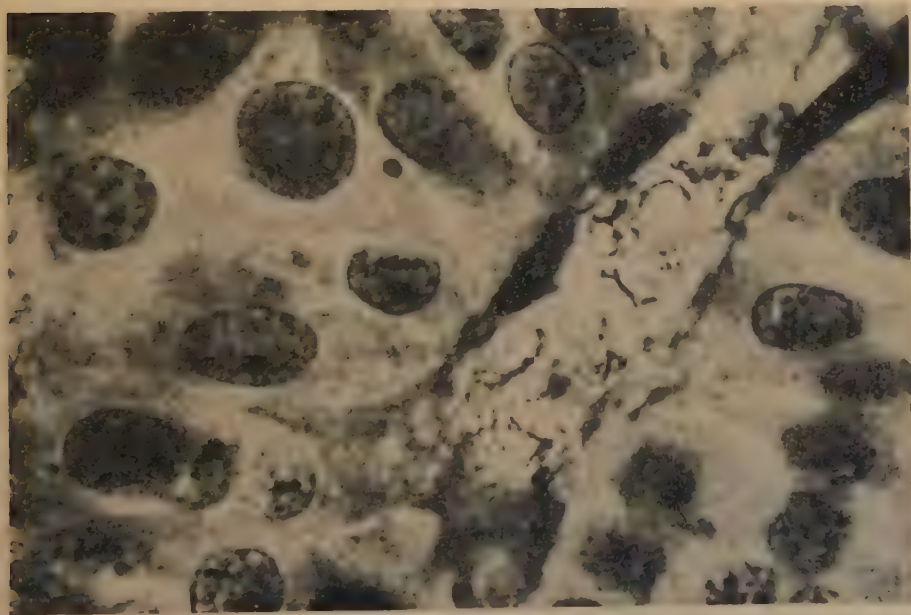


PLANCHE XI. — Adénome « *chromophobe* » (Obs. III). — Les cellules adénomateuses adoptent une disposition diffuse et offrent un certain degré d'anisocaryose. Sur le cliché du bas, observer la disposition d'éléments cylindriques autour d'un capillaire. On peut mettre en évidence dans certaines cellules une fine surcharge granulaire érythrosinophile. Coloration tétrachrome d'Herlant. (Orthomat Leitz, G. : $\times 40$ pour le cliché du haut ; Immersion pour celui du bas).

— Les noyaux présentent un ou deux nucléoles ; on peut observer quelques cellules binucléées ainsi que des noyaux géants et de rares figures dites d'endocytogénèse.

— Au tétrachrome d'HERLANT, les cytoplasmes montrent une tendance basophile, et de temps en temps une enclave hyaline juxta-nucléaire. Dans certains éléments participant à la tumeur, de *finés granulations érythrosinophiles* peuvent être mises en évidence. Plus rarement il s'agit de *granulations orangeophiles* présentant une certaine analogie avec celles des cellules somatotropes.

— Enfin, il faut signaler l'existence de quelques cellules faiblement PAS-positives ainsi que d'éléments orangeophiles au PAS-orange G.

En somme, on peut caractériser la présence de granulations spécifiques dans cet adénome « chromophobe ». Cette tumeur devrait en fait être classée dans les *adénomes mixtes*.

Observation N° IV

Mme Maria T..., 43 ans. N° 462. Pr. MANSUY. N° 5840. Pr. GUINET.

1° CLINIQUEMENT : Acromégalie avec aménorrhée-galactorrhée, courbe d'hyperglycémie provoquée de type paradiabétique ; a subi une radiothérapie hypophysaire ; l'intervention a été décidée après récédive de l'adénome.

2° EXAMEN HISTOPATHOLOGIQUE DE ROUTINE (33)

(Pr. Agrégé TOMMASI) :

Adénome éosinophile à structure indifférenciée (à cellules isolées), comportant une vascularisation assez pauvre, quelques hémorragies intra-tumorales. Pas de signe histologique de dégénérescence maligne.

3° ETUDE CYTOLOGIQUE :

— Il s'agit d'un adénome hypophysaire à *petites cellules isolées*, parfois disposées le long de *grêles tractus conjonctivo-vasculaires*. Les cellules sont dissociées par des *suffusions hémorragiques* importantes ou par une *substance intercellulaire*. Le centre de l'adénome est occupé par une plage nécrotique ; il correspond à la portion adénomateuse soumise à la radiothérapie. Dans cette région centrale, les cellules sont souvent très hypertrophiées, *plurinuéclées* et les anomalies nucléaires beaucoup plus importantes que dans la

(33) N° 63/70 du laboratoire d'anatomie pathologique du Centre Neurologique.

région périphérique qui correspond à une zone nouvellement constituée de l'adénome.

— Les cellules adénomateuses sont de forme et de taille très variées. Les petites cellules rondes côtoient de grands éléments hypertrophiés souvent plurinucléés.

— Les *noyaux* montrent un *polymorphisme* remarquable : ils prennent des formes et dimensions très variables d'un élément à l'autre (noyaux réniformes, en bâtonnets, en accents circonflexes, noyaux monstrueux, bourgeonnants, hypertrophiés...). On y observe de *volumineux nucléoles*.

— A la méthode tétrachrome d'HERLANT, la majorité des cellules est *agranulaire* ; beaucoup possèdent un fin liséré périphérique de *granulations orangeophiles*, enfin quelques éléments hypertrophiés montrent une charge granulaire plus importante. Fait un peu inattendu, la charge granulaire est d'autant plus importante que les cellules sont plus grosses ; ainsi, les petites cellules ne possèdent pas de granulations visibles au microscope optique ; les cellules géantes, souvent plurinucléées, possèdent une charge granulaire intense. Les granulations, orangeophiles au tétrachrome, le sont aussi au PAS-orange G et à la fuchsine paraldéhyde-mélange de HALMI.

— On peut observer d'autre part, un certain nombre d'*anomalies cellulaires* dont les plus frappantes sont d'une part l'existence d'enclaves hyalines juxtanucléaires, bleu pâle au tétrachrome d'HERLANT, de dimensions variables pouvant envahir tout le cytoplasme et repousser le noyau en périphérie, d'autre part, la présence de corps multivacuolaires PAS-positifs.

L'ensemble de ces caractères morphologiques nous permet de conclure à la nature somatotrope de certaines cellules adénomateuses ; cet adénome, de par les aspects histologiques décrits plus haut, est à classer parmi les *adénomes atypiques d'acromégalie* ou les *adénomes mixtes*.

Observation N° V

M. Benoît B..., 41 ans. N° 550. Pr. MANSUY.

1° CLINIQUEMENT : Signes de tumeur hypophysaire ; pas de bilan endocrinien.

2° EXAMEN HISTOPATHOLOGIQUE DE ROUTINE (34)

(Pr. Agrégé TOMMASI) :

Les fragments ont subi une importante dissociation durant les opérations de technique histologique : ils ne présentent pas de struc-

(34) N° 63/108 du laboratoire d'anatomie pathologique du Centre Neurologique.

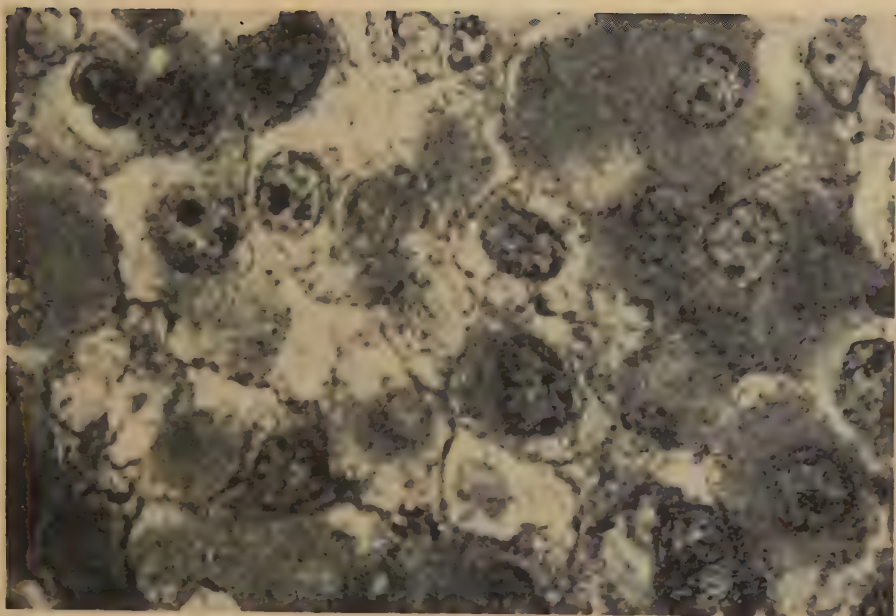


PLANCHE XII. — *Adénome somatotrope atypique* (Obs. IV). —

Ces deux photographies montrent deux régions différentes de l'adénome : région périphérique en haut (où existe une bonne cohésion cellulaire), région centrale en bas (où les cellules sont dissociées par des suffusions hémorragiques et par une substance intercellulaire ; on y observe un grand nombre de cellules plurinucléées). Remarquer les grandes dimensions des nucléoles (cliché du haut). Comparer avec les documents en couleurs (Planche XX). Coloration tétrachrome d'Herlant. (Orthomat Leitz, Immersion).

ture définie, mais sont constitués par des cellules légèrement basophiles, ne comportant guère d'anomalies nucléaires, et qui correspondent certainement à un adénome de type chromophile. La vascularisation est assez pauvre, il faut noter une richesse nucléaire assez importante.

3° ETUDE CYTOLOGIQUE :

Effectivement, les cytoplasmes des cellules adénomateuses apparaissent dissociés, sans limites nettes. Le tétrachrome d'HERLANT leur donne une teinte irrégulièrement basophile avec parfois, une petite surcharge érythrosinophile très variable d'une cellule à l'autre. En fait, on ne peut mettre en évidence de granulations spécifiques aussi bien par cette méthode que par les réactions histo-chimiques. Cependant on peut observer quelques éléments faiblement PAS-positifs et fuchsine paraldéhyde-positifs, de même que certaines cellules qui prennent assez fortement l'orange G contre-colorant le PAS.

Les noyaux sont assez réguliers ; ils présentent un petit nucléole.

En somme, il s'agit bien d'un *adénome chromophile*.

Observation N° VI

Mme Odette B..., 52 ans.

Cette observation a fait l'objet du travail de LECUIRE, THIERRY et DECHAUME (1964).

Nous la reprenons ici en partie, non pour en faire une étude cytologique, mais pour souligner quelques points particuliers (il s'agissait d'un volumineux adénome chromophile) (35) :

1° EN CE QUI CONCERNE L'ARCHITECTURE DE LA TUMEUR,

les trois photographies que nous présentons illustrent bien nos observations.

La classification des adénomes hypophysaires selon leurs aspects architecturaux ne présente qu'un intérêt très secondaire et ne rend compte le plus souvent que d'un fragment de l'adénome. Sur cette pièce, en effet, tous les types d'arrangements ont pu être observés : diffus par endroits, l'adénome prend des dispositions alvéolaires, trabéculaires, lobulaires ou pseudo-lobulaires, voire papillaires, sans que l'on puisse fixer son choix sur un type déterminé qui serait le plus fréquemment rencontré.

(35) N° 63/124 du laboratoire d'anatomie pathologique du Centre Neurologique.

2° EN PÉRIPHÉRIE DE L'ADÉNOME,

on observe à un faible grossissement la présence d'un tissu fibreux constitué de travées conjonctives parallèles. Or, cette « pseudo-capsule » représente ce qui reste du parenchyme hypophysaire comprimé et passablement remanié. On peut cependant y reconnaître des éléments somatotropes et des éléments « basophiles » dont il n'est pas possible de préciser le type avec certitude.

Observation N° VII

M. Pierre M..., 58 ans. N° 590. Pr. MANSUY.

1° CLINIQUEMENT : Signes de tumeur hypophysaire ; pas de bilan endocrinien.

2° EXAMEN HISTOPATHOLOGIQUE DE ROUTINE (36)

(Pr. Agrégé TOMMASI)

Adénome hypophysaire à structure cordonale endocrinoïde très schématique, composé en majeure partie de cellules chromophobes sur les colorations standards, avec quelques grosses cellules claires plus ou moins vacuolaires. A signaler, un certain degré d'anisocaryose mais qui ne paraît pas devoir être retenu comme signe de malignité.

3° ETUDE CYTOLOGIQUE :

Les cellules adénomateuses prennent en effet une disposition endocrinoïde, arrangées le long de tractus conjonctivo-vasculaires grêles. Il existe quelques suffusions hémorragiques dissociant par endroits les éléments, mais qui sont certainement en rapport avec le traumatisme du prélèvement plutôt qu'inhérentes à l'adénome même.

— Les noyaux sont en général réguliers, isomorphes, montrant un ou deux nucléoles ; il existe cependant quelques noyaux très hypertrophiés.

— Les cellules montrent un cytoplasme bleu pâle au tétrachrome d'HERLANT, à limites bien dessinées. Il n'existe que de rares éléments légèrement PAS-positifs. On ne peut pas déceler la présence de granulations chromophiles spécifiques.

— Dans une région de l'adénome, les cellules semblent former une véritable masse syncytiale par fusion des cytoplasmes qui prennent alors davantage les colorants ; leurs noyaux sont allon-

(36) N° 63/162 du laboratoire d'anatomie pathologique du Centre Neurologique.

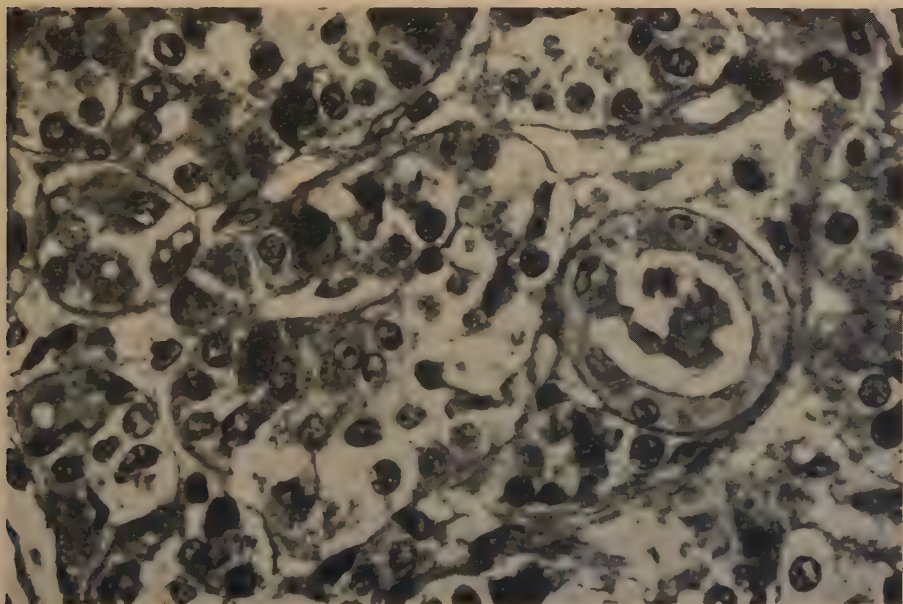
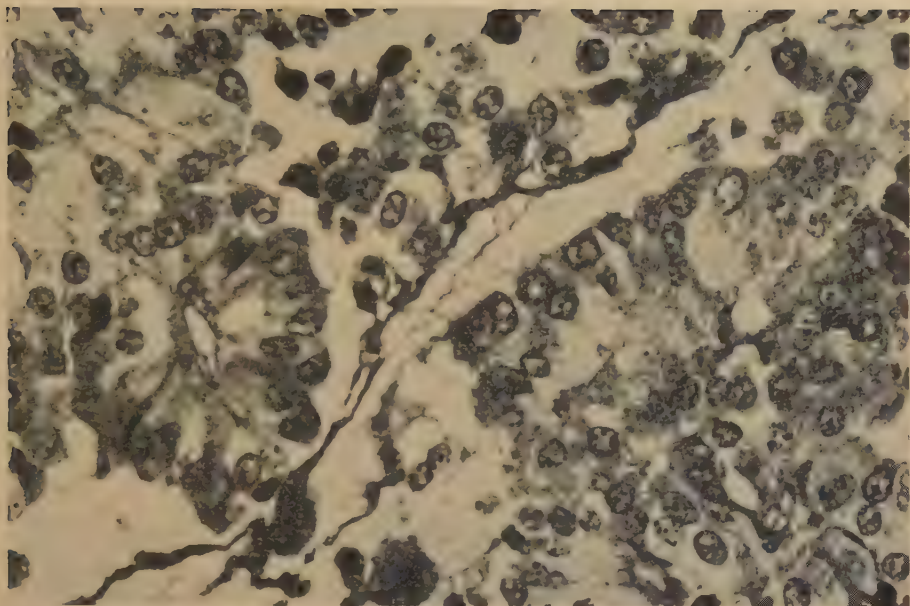


PLANCHE XIII. — *Adénome chromophile* (Obs. VI). — Deux types de dispositions différentes, observées sur le même adénome. Remarquer sur la photographie du bas la présence d'une formation kystique, et dans sa partie gauche, des cellules colorées en bleu au tétrachrome, apparaissant ici en partie vacuolisées (cellules FSH ? à MSH ?). Coloration tétrachrome d'Herlant. (Orthomat Leitz, G. : $\times 40$).

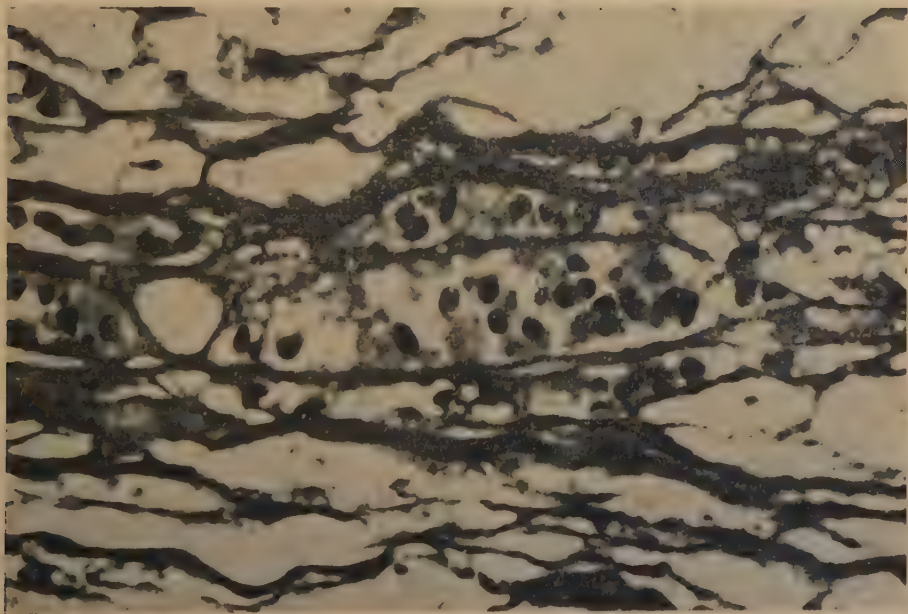
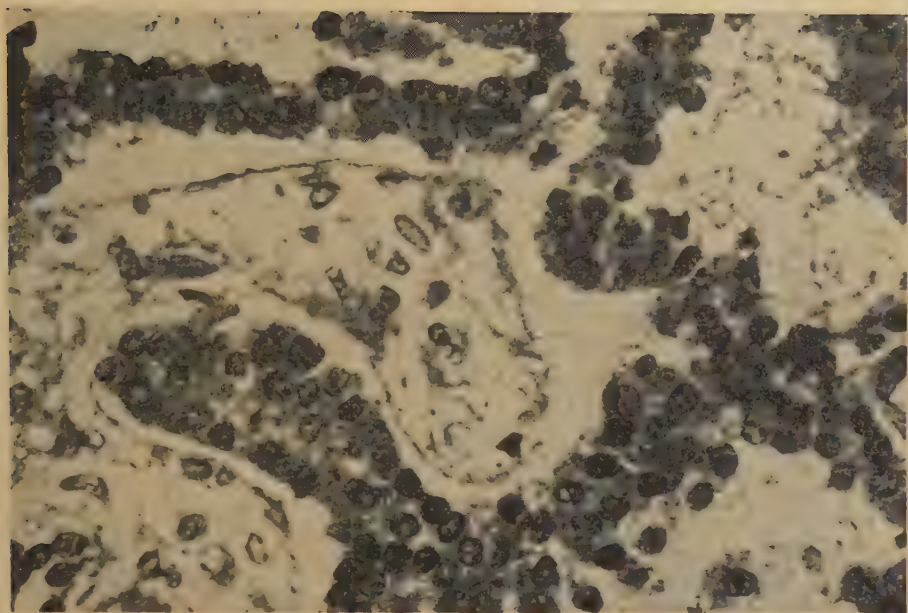


PLANCHE XIV. — *Adénomes chromophobes*. — Le cliché du haut représente un autre aspect de l'arrangement des cellules au sein de l'adénome de la planche XIII. Le cliché du bas représente l'état du parenchyme hypophysaire non tumoral, comprimé par l'adénome, profondément remanié. (Obs. VII). Colorations tétrachrome d'Herlant. (Orthomat Leitz, G. : $\times 40$).

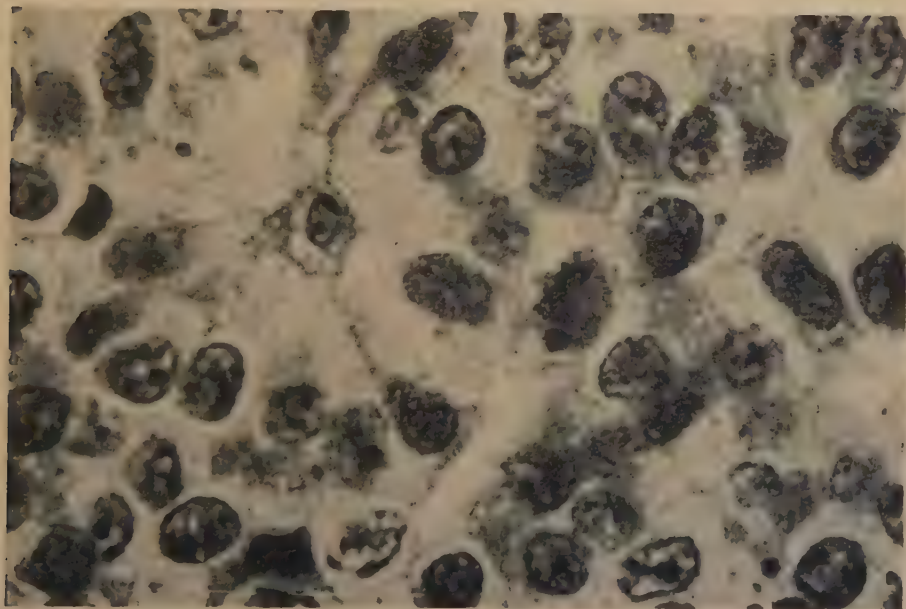
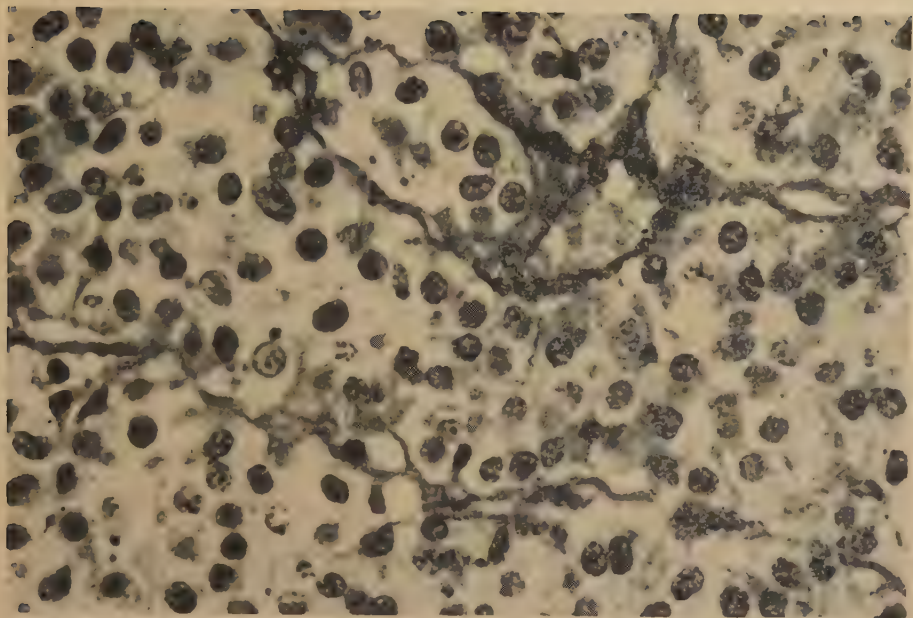


PLANCHE XV. — *Adénome chromophile* (Obs. VII). — Cette région de l'adénome constitue un exemple de disposition pseudo-lobulaire. Les cellules offrent un léger degré d'anisocaryose ; on peut observer une mitose sur le cliché du bas. Coloration tétrachrome d'Herlant. (Orthomat Leitz, G. : $\times 40$ pour le cliché du haut, Immersion pour le cliché du bas).

gés, parfois très grêles, hyperchromatiques. Nous ne saurions dire si ces formations, que nous avons par ailleurs rencontrées dans beaucoup d'autres adénomes, correspondent à des ilots involutifs du fait d'une insuffisance de vascularisation, ou du fait du prélèvement lui-même.

— Enfin, dans une zone de sclérose, nous avons pu observer la présence de restes hypophysaires ; les altérations cytologiques des éléments sont telles qu'ils sont parfois très difficiles à caractériser de manière certaine.

Là encore, il s'agit effectivement d'un *adénome chromophile*.

Observation N° VIII

M. Léon B..., 34 ans. N° 32. Pr. LECUIRE.

1° CLINIQUEMENT : Quatrième récurrence d'adénome chromophile (4^e intervention). Hypopituitarisme, signes de tumeur hypophysaire.

2° EXAMEN HISTOPATHOLOGIQUE DE ROUTINE (37)

(Pr. Agrégé TOMMASI) :

La structure, qui est en tout point comparable à celle des biopsies précédentes, est celle d'un adénome chromophile de l'hypophyse, à structure cordonale et endocrinienne, assez richement cellulaire, mais qui comporte, cette fois, des irrégularités de forme des noyaux, ainsi que des mitoses en nombre frappant, qui étaient absentes sur les prélèvements précédents : ces signes cytologiques et nucléaires doivent faire craindre une transformation récente ou actuelle de l'adénome.

3° ETUDE CYTOLOGIQUE :

Les cellules adénomateuses sont souvent dissociées et richement vacuolisées. Les noyaux montrent un certain degré de polymorphisme et surtout la présence de mitoses très nombreuses. La méthode tétrachrome d'HERLANT, les réactions histochimiques ne permettent pas de mettre en évidence de granulations spécifiques. Cependant, les cellules sont très chromophiles, bleues au tétrachrome, orangeophiles au PAS-orange G. Beaucoup d'entre elles réagissent faiblement au PAS.

Le diagnostic d'*adénome chromophile*, avec les réserves pronostiques émises par le Pr. Agrégé TOMMASI est très justifié.

Observation N° IX

Mme R..., 25 ans. N° 3469. Pr. DECHAUME.

Cette observation a fait l'objet de la publication de PUTELAT, COTTE, TOMMASI, ARCADIO et SCHOTT (1961).

Elle a été reprise dans la thèse de Mme BENOIT (1964).

1° CLINIQUEMENT : Aménorrhée - galactorrhée (syndrome de CHIARI-FROMMEL).

2° EXAMEN HISTOPATHOLOGIQUE DE ROUTINE (38)

(Pr. Agrégé TOMMASI) :

Tumeur hypophysaire à structure endocrinienne essentiellement composée de cellules chromophobes dont l'aspect général est celui d'un adénome chromophobe de l'hypophyse. Il faut noter cependant, d'une façon expresse, l'existence d'assez nombreuses figures d'endocytogénèse et surtout d'anomalies et monstruosités nucléaires très fréquentes sans qu'il y ait toutefois de mitoses visibles : ces signes doivent faire réserver le pronostic.

3° ETUDE CYTOLOGIQUE :

Nous avons été amenés à reprendre cette pièce, malheureusement fixée au *Bouin ordinaire*. La tumeur est constituée de volumineuses cellules à gros noyaux vésiculeux présentant de volumineux nucléoles. Au tétrachrome d'HERLANT, l'aspect général des cellules est franchement « *basophile* » au centre de la tumeur, alors qu'en *périphérie*, il devient « *acidophile* », le cytoplasme des cellules adénomateuses laissant voir un semis de *granulations* dont il est impossible de préciser le type exact. D'autre part, le polymorphisme remarquable des noyaux, la présence de nombreuses images dites d'endocytogénèse ainsi que d'une zone de Golgi bien visible et hypertrophiée dans certains éléments, l'ensemble de ces caractères ne permet pas de considérer cet adénome comme sûrement chromophobe.

Ainsi, cet adénome « chromophobe » aux techniques histologiques courantes, pourrait bien être un véritable adénome mammo-trope ; malheureusement, la méthode de fixation employée ne se prête pas à une étude cytologique valable.

(38) N° AE 106 du laboratoire d'anatomie pathologique de la Faculté.

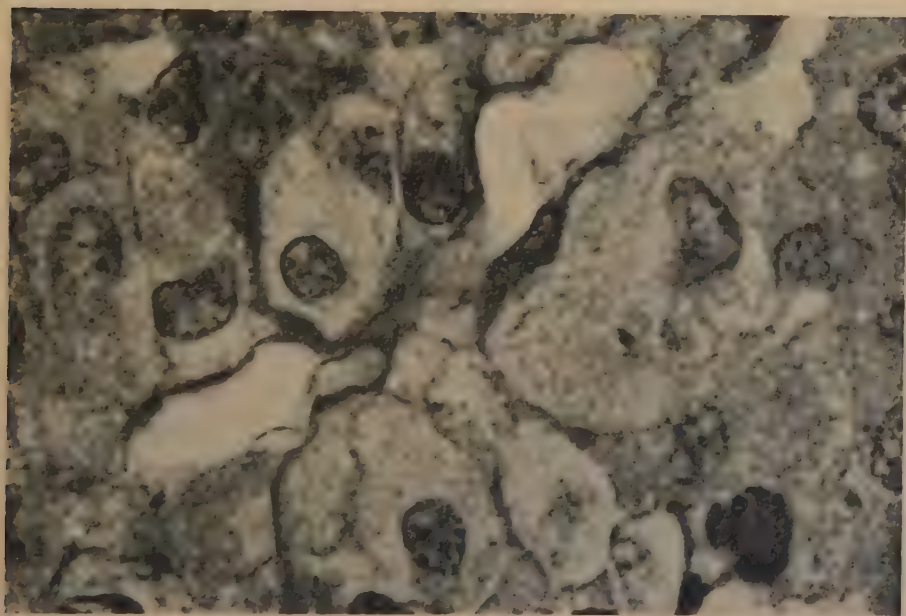
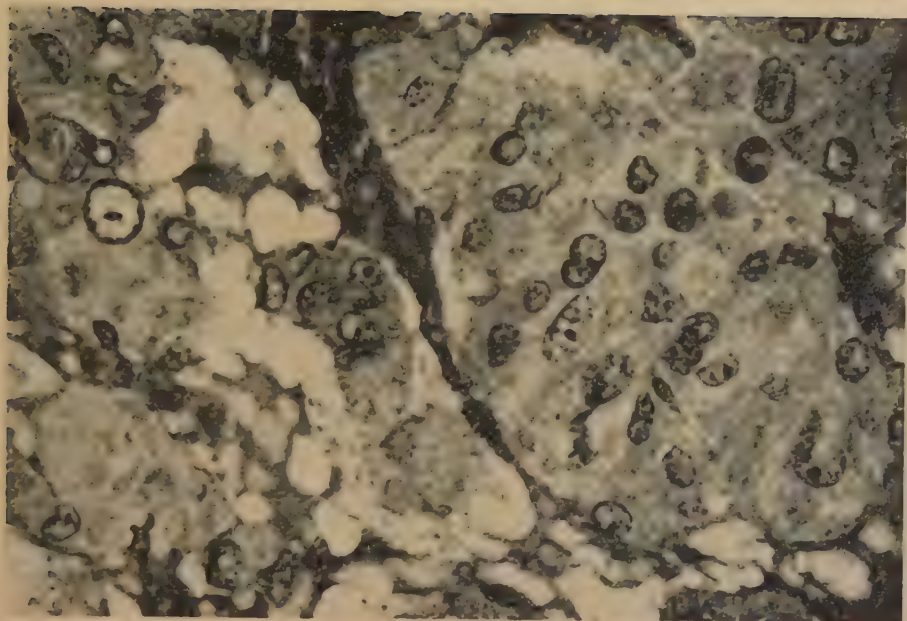


PLANCHE XVI. — Adénome « chromophobe » (Obs. IX). — Remarquer l'aspect hypertrophié des cytoplasmes et des noyaux, le polymorphisme nucléaire ; cette pièce provenant d'une malade porteuse d'une aménorrhée-galactorrhée a malheureusement été fixée au liquide de Bouin. Coloration tétrachrome d'Herlant. (Orthomat Leitz, G. : $\times 40$ pour le cliché du haut, Immersion pour celui du bas).

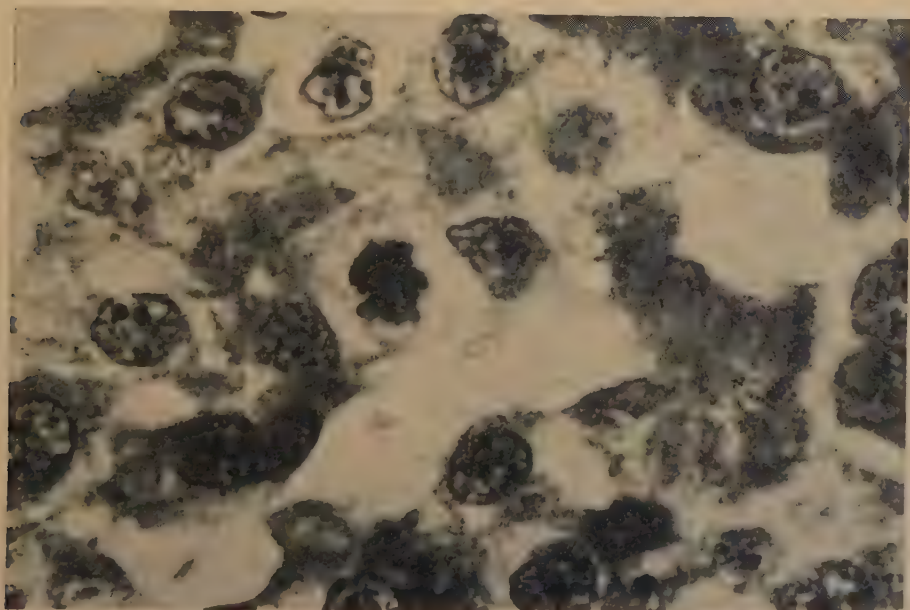
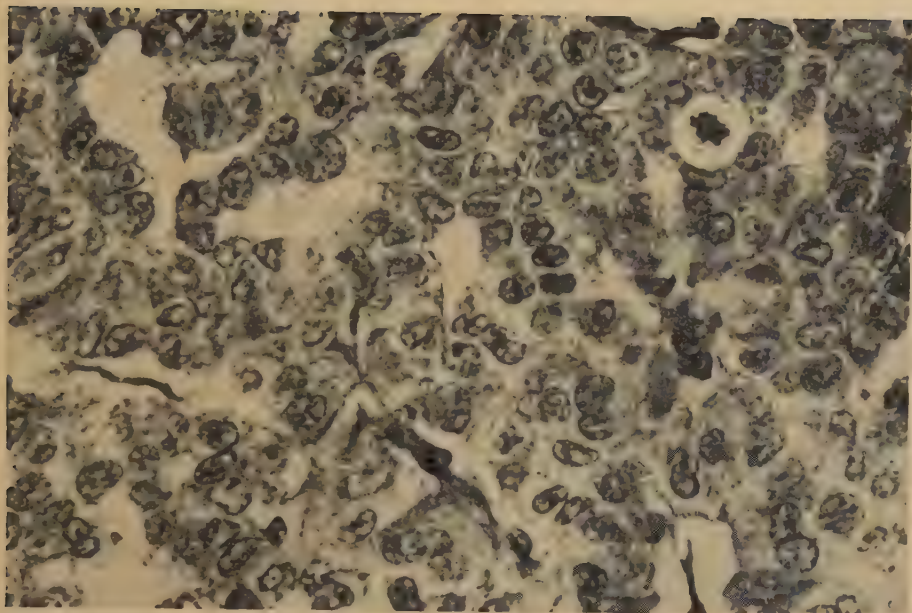


PLANCHE XVII. — *Mitoses dans les adénomes chromophobes.* —
 Le cliché du haut représente un adénome chromophobe au
 PAS-glychémalun-orange G. Remarquer la mitose en haut et
 à droite. (G. : $\times 40$). On observe au centre de la photographie
 du bas une mitose. (Obs. VIII). Coloration au PAS-glychéma-
 lun-orange G. (Orthomat Leitz, Immersion).



Observation N° X

Mme Renée Z..., 39 ans. N° 2155. Pr. MANSUY.

1° CLINIQUEMENT : Acromégalie d'évolution rapide.

2° EXAMEN HISTOPATHOLOGIQUE DE ROUTINE (39)

(Pr. Agrégé TOMMASI) :

Sur les fragments examinés après coloration standard, il s'agit bien en effet d'une tumeur endocrinienne de l'hypophyse, à structure massive ou cordonale, composée de grandes cellules polyédriques, dont le protoplasme est assez clair, peu acidophile et dont les noyaux sont fréquemment irréguliers, bourgeonnants, pourvus d'un gros nucléole. Surtout il existe en plus dans cette tumeur une intense infiltration hémorragique ; de nombreuses zones de nécrose avec infiltration à polynucléaires, et parfois un stroma fibreux très développé, ainsi que de nombreuses figures d'infiltrations de la capsule fibreuse : dans ces conditions, étant donnés ces signes architecturaux et la présence d'anomalies nucléaires, nous pensons qu'il y a lieu de faire les plus expresses réserves quant au pronostic de cette tumeur, et de la considérer au moins comme un adénome malin de l'hypophyse.

3° ETUDE CYTOLOGIQUE :

En effet, les boyaux adénomateux sont le plus souvent englobés au sein d'une stroma-réaction importante ; ils adoptent une disposition parfaitement anarchique sur les fragments examinés, et on peut observer quelques suffusions hémorragiques en rapport vraisemblablement avec le traumatisme du prélèvement.

— Les noyaux sont hypertrophiés, vésiculeux, irréguliers ; ils présentent un ou deux nucléoles volumineux.

— Les cytoplasmes montrent la plupart du temps des limites assez nettes mais très irrégulières, les cellules tumorales envoyant des prolongements entre les autres éléments. Les cellules sont la plupart du temps *très faiblement granulaires* ; dans ce cas, les granulations orangeophiles au tétrachrome d'HERLANT adoptent une disposition périphérique. Cependant, la charge granulaire de certains éléments est beaucoup plus importante, comme en témoignent les microphotographies. Enfin, beaucoup d'éléments sont *agranulaires*. Fait remarquable, le cytoplasme est basophile, une enclave juxtanucléaire peut y être parfois décelée (image d'un appareil de Golgi hyperfonctionnel). Enfin, les cellules plurinu-

(39) N° B/1239 du laboratoire d'anatomie pathologique du Centre Neurologique.

cléées sont très rares, tout au plus peut-on rencontrer quelques éléments binucléés.

Au PAS-orange G, les cellules adénomateuses paraissent très fortement orangeophiles ; on peut y observer parfois des enclaves PAS-positives de grandes dimensions, ainsi que des grains PAS-positifs dont il est difficile de dire s'ils représentent des granulations ou des inclusions non spécifiques.

En somme, l'ensemble de ces caractères nous autorise à considérer cette tumeur comme un *adénome somatotrope atypique* ; sa *malignité* ne fait aucun doute.

Observation N° XI

Mme Suzanne D..., 19 ans. N° 2308. Pr. MANSUY. N° 7767.
Pr. GUINET.

1° CLINIQUEMENT : Aménorrhée primaire avec FSH à 40 Unités-Souris, insuffisance thyroïdienne, fonction surrénalienne normale.

2° EXAMEN HISTOPATHOLOGIQUE DE ROUTINE (40)

(Pr. Agrégé TOMMASI) :

Sur les fragments techniqués par les méthodes de routine, l'aspect histologique est celui d'un adénome hypophysaire de structure la plupart du temps diffuse, avec des ébauches d'architecture papillaire ; les cellules sont de type mixte, soit chromophobes, soit éosinophiles ; leurs noyaux sont dans l'ensemble assez réguliers, mais il y a quelques anisocaryoses et un certain nombre de figures d'endocytogénèse. Cependant, il n'y a pas de nécrose, le stroma n'est pas particulièrement accusé, et il n'y a pas de mitoses ou de monstruosités, pas d'infiltration notoire de la capsule : dans ces conditions, il ne semble pas exister de signes d'évolutivité particulière.

3° ETUDE CYTOLOGIQUE :

Il s'agit en effet d'un adénome à *petites cellules isolées* séparées les unes des autres par une substance intercellulaire et quelques *suffusions hémorragiques*. Le *stroma* est *grêle* et peu fourni.

Les noyaux en général assez régulièrement arrondis et de dimensions moyennes, sont parfois irréguliers, hypertrophiés, bourgeonnants ; on observe d'assez nombreuses cellules bi- ou trinuéclées. Les nucléoles sont remarquables par leurs grandes dimensions. Il existe de nombreuses figures d'endocytogénèse et quelques cellules géantes.

(40) N° B/1420 du laboratoire d'anatomie pathologique du Centre Neurologique.

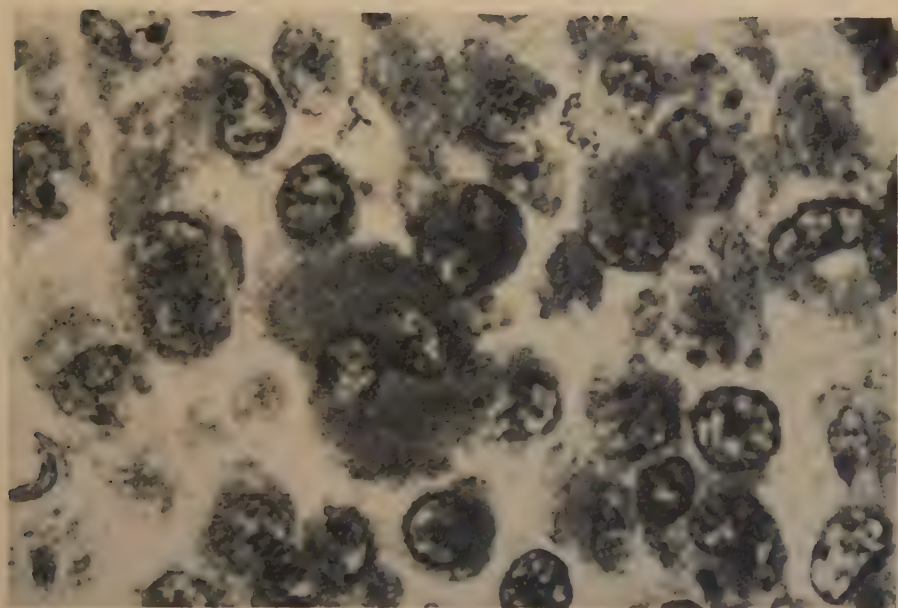
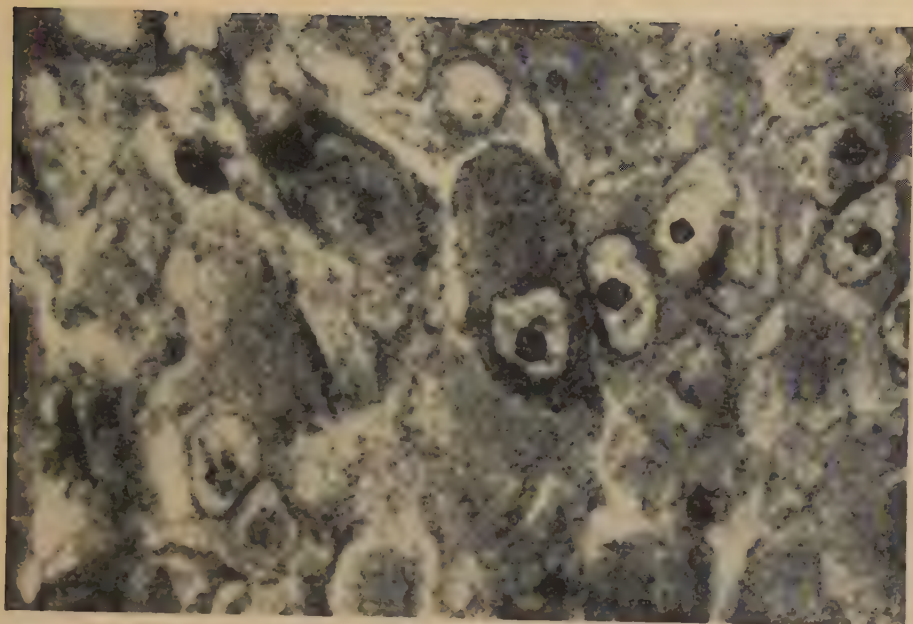


PLANCHE XVIII. — Cliché du haut : *Adénome malin d'acromégalie* (Obs. X). Remarquer les dimensions extraordinaires des nucléoles ; la charge granulaire des cellules est très variable (cellule très granulaire au centre de la photographie).

Cliché du bas : *Adénome mixte* (Obs. XI). Les cellules adénomateuses sont dissociées par des suffusions hémorragiques et par une substance intercellulaire. Elles offrent un grand polymorphisme d'aspect, de forme et de taille.

Comparer avec les clichés en couleur (planche XXI).

Colorations tétrachrome d'Herlant. (Orthomat Leitz, Immersion).

Le cytoplasme des cellules est remarquable par son intense basophilie au tétrachrome d'HERLANT, contrastant avec l'absence totale de granulations spécifiques. En particulier, il n'a pas été retrouvé de cellules éosinophiles dans la tumeur, mais parfois quelques éléments « basophiles » (FSH ? MSH ?) s'y trouvaient inclus. D'autre part, certains éléments réagissent faiblement au PAS et au bleu Alcian de façon diffuse. La méthode au PAS a mis en évidence dans quelques cellules la présence d'enclaves arrondies sous forme de gouttelettes PAS-positives, ainsi que de corps multivacuolaires.

L'ensemble de ces caractères, en particulier l'aspect architectural de la tumeur, le polymorphisme nucléaire observé, fait porter le diagnostic d'*adénome mixte*, bien qu'il n'existe sur les fragments examinés, aucune granulation spécifique.

IV. — DISCUSSIONS

Parmi les 11 observations présentées, la première concerne un *adénome thyroïdote*. L'aspect cytologique de la tumeur est comparable à celui de l'observation que le Pr. HERLANT et ses collaborateurs ont rapportée à la Société d'Endocrinologie du 4 novembre 1965. On peut admettre que cet adénome représente une hyperplasie réactionnelle à l'insuffisance thyroïdienne. Nous ferons observer d'autre part, que ce malade était porteur d'une exophtalmie bilatérale.

Les deux adénomes d'*acromégalie* étudiés font observer des images non superposables à celles montrées par KLOTZ, RACADOT et OLIVIER (1964) et l'iconographie que nous en présentons apparaît complémentaire de celle de ces auteurs (ils ont publié 6 photographies en couleur d'adénomes hypophysaires d'acromégales). Dans l'observation IV, il existait en outre une aménorrhée-galactorrhée ; nous n'avons pas pu mettre en évidence dans l'adénome de cellules à grosses granulations érythrocytophiles, bien qu'il s'agisse histologiquement d'un adénome mixte. Dans la seconde observation (X), l'évolution clinique a été extrêmement rapide et la malignité locale de l'adénome ne laissait aucune doute ; histologiquement, il s'agissait bien d'un adénome malin, à cellules présentant de rares granulations orangeophiles.

Quant aux adénomes *chromophobes*, aussi bien dans ceux que nous avons détaillés que dans ceux dont nous n'avons pas parlé, le monomorphisme cellulaire au sein d'un même adénome, contrastant avec le polymorphisme des éléments d'un adénome à l'autre apparaît très caractéristique. Dans ces mêmes adénomes, on peut de temps en temps observer des cellules faiblement PAS-positives, ce qui est classique. Dans un cas cependant (observation III) nous avons pu mettre en évidence la présence de cellules à fines granulations érythrocytophiles marginées, ainsi que plus rarement, la présence de granulations orangeophiles plus grosses. Ces cellules présentaient

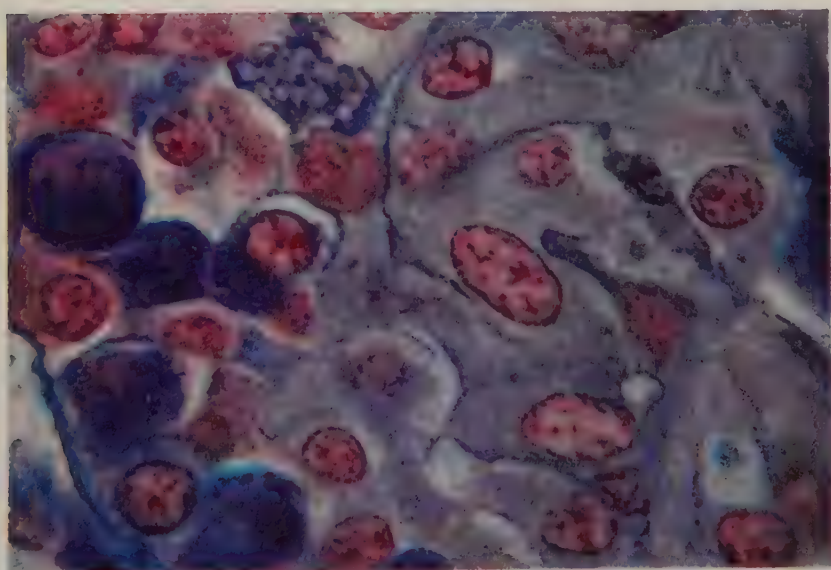
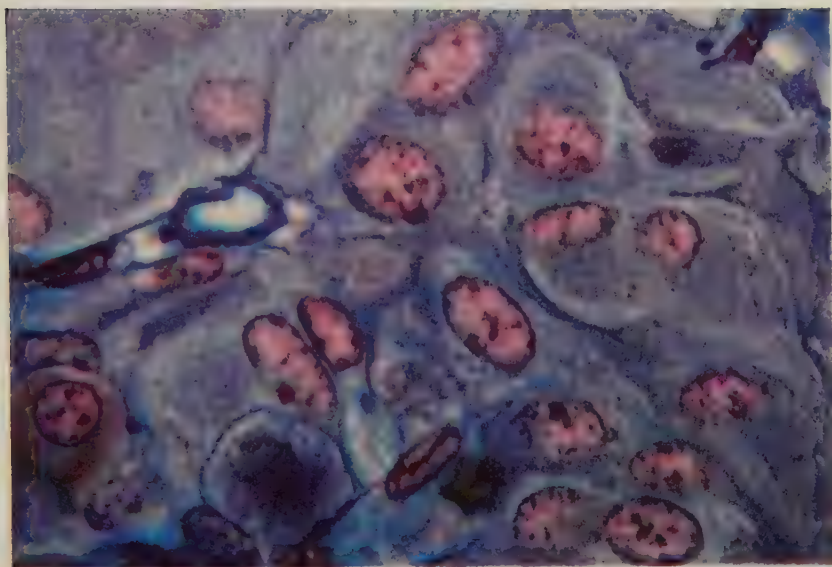


PLANCHE XIX. — *Adénome thyroéotrope* (Obs. I)

Observer les fines granulations bleues au tétrachrome d'Herlant, la présence dans certains éléments d'une zone de Golgi hypertrophiée. Remarquer les cellules somatotropes (orangeophiles) et les éléments à grosses granulations bleues (cellules gonadotropes ou cellules à MSH ?) (Orthomat Leitz, Immersion).

par ailleurs, les mêmes caractères cytologiques que celles voisines et agranulaires de l'adénome. Ces faits ne semblent pas devoir être explicables dans l'état actuel de nos connaissances; cette observation pourrait peut-être apporter un argument en faveur de l'hypothèse émise par CUSHING et reprise par HERLANT : les cellules indifférenciées constituant certains adénomes hypophysaires (adénomes mixtes) pourraient se différencier en tels ou tels éléments suivant les stimuli auxquels seraient soumises les cellules tumorales.

Nous avons pu observer tout récemment un *adénome hypophysaire développé après surrénalectomie pour syndrome de CUSHING*. Malheureusement, la pièce a été fixée dans du Bouin ordinaire et ne s'est pas prêtée à une étude cytologique fine. Cependant, le tétrachrome d'HERLANT a mis en évidence dans les cellules périphériques de l'adénome, la présence de fines granulations érythrosinophiles, alors que les cellules apparaissaient franchement basophiles au centre de la tumeur. Il s'agit donc vraisemblablement d'un adénome corticotrope et non d'un adénome chromophile comme il pouvait apparaître aux techniques courantes.

Nous avons également signalé la présence de granulations « acidophiles » dans les cellules périphériques d'un *adénome* (malheureusement fixé au Bouin ordinaire) *associé à un syndrome de CHIARI-FROMMEL* (Observation IX).

Nous avons pu examiner enfin, un *adénome mixte*, dont l'aspect histologique correspond tout à fait aux descriptions de TÖNNIS, MÜLLER et BRILMAYER (1957).

V. — CONCLUSION

Nous venons d'exposer quelques résultats de l'étude d'adénomes hypophysaires humains. Il paraît clair que les méthodes spécifiques d'investigation présentent un intérêt fondamental pour caractériser exactement, et dans la mesure du possible, le type cellulaire de l'adénome.

Ces recherches constituent en quelque sorte un travail préliminaire ; nous espérons pouvoir les poursuivre dans l'avenir en accord avec la Clinique Endocrinologique du Professeur P. GUINET, et le Laboratoire d'Anatomie Pathologique du Centre Neurologique.

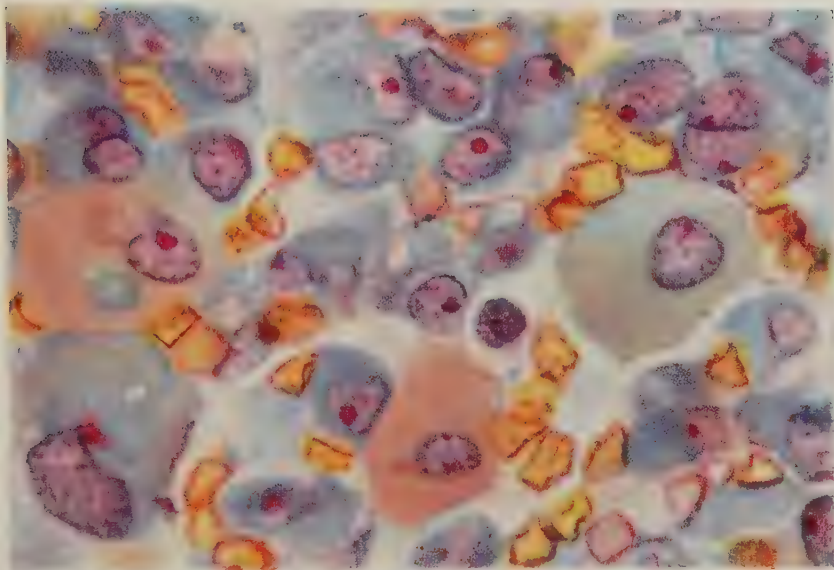


PLANCHE XX. — *Adénome somatotrope atypique* (Obs. IV)

Deux régions différentes de l'adénome sont ici représentées. Noter dans la photographie du haut l'aspect orangeophile du cytoplasme de certaines cellules, la présence d'anomalies cytoplasmiques (enclave hyaline basophile juxtanucléaire) et de cellules géantes et plurinucléées. Dans la photo du bas, la teinte des cytoplasmes est notablement différente, certaines cellules apparaissent vacuolisées. Coloration tétrachrome d'Herlant. (Orthomat Leitz, Immersion).

CONCLUSIONS

L'application des méthodes modernes d'investigations morphologiques permet actuellement de reconnaître six catégories cellulaires chromophiles dans l'antéhypophyse des animaux de laboratoire. Les modifications cytologiques de ces types cellulaires définies par la méthode morphologique sont parallèles aux variations de l'état fonctionnel des glandes endocrines périphériques, elles-mêmes soumises au contrôle des stimulines antéhypophysaires ; ceci rend possible l'individualisation fonctionnelle des éléments précités.

Nous avons ainsi mis en évidence les cellules somatotropes, corticotropes, thyrotropes, gonadotropes FSH et LH, et les cellules à prolactine de l'antéhypophyse du Hamster doré, de même que leurs variations morphologiques dans un certain nombre de conditions naturelles et expérimentales.

Conjointement à ces recherches, nous avons étudié avec les mêmes techniques cytologiques, quelques adénomes hypophysaires humains (adénome thyrotrope, adénomes somatotropes, adénome mixte, adénomes chromophobes). A la suite de cette étude apportant sa contribution aux travaux modernes traitant du même sujet, il est devenu possible de reconnaître chez l'Homme, l'existence d'adénomes somatotropes, corticotropes, mammotropes, thyrotropes, d'adénomes mixtes, d'adénomes « chromophobes » et peut-être d'adénomes à cellules à MSH (les cellules à MSH représenteraient chez l'Homme, une septième catégorie chromophile et seraient assimilables aux éléments « basophiles » des Classiques).

En réalité, on ne devrait pas mettre en parallèle les cellules normales de l'antéhypophyse et les cellules tumorales des adénomes hypophysaires, surtout lorsqu'il s'agit d'adénomes mixtes ou d'adénomes chromophobes.

Vu :

Le Doyen,
J.-F. CIER.

Vu :

Le Président de la Thèse,
GUINET

Vu et permis d'imprimer : Lyon, le 8 novembre 1965

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ
P. LOUIS.

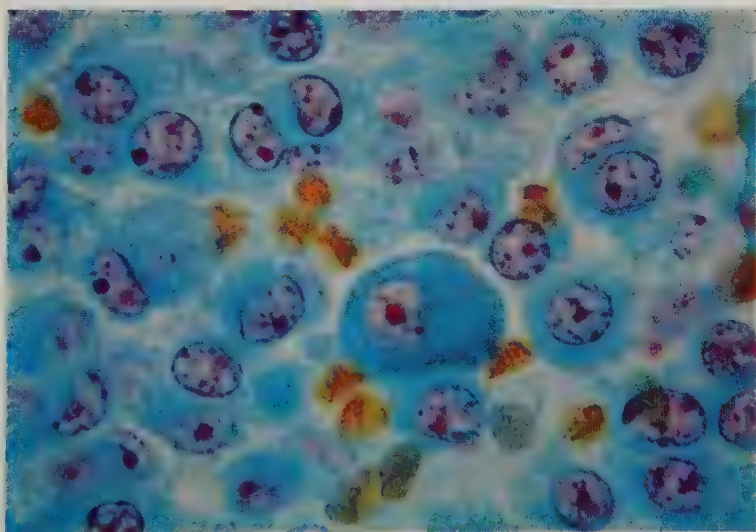


PLANCHE XXI

■ Cliché du haut : adénome malin d'acromégalie (Obs. X)

Les cellules sont en général peu granulaires ; remarquer cependant la présence d'un élément binucléé fortement granulaire. Observer les grandes dimensions des nucléoles.

■ Cliché du bas : adénome mixte (Obs. XI).

Les cellules apparaissent franchement basophiles sans que l'on puisse y déceler de granulations spécifiques. Les éléments adénomateux sont dissociés par des suffusions hémorragiques et par une substance intercellulaire. Il existe enfin un polymorphisme nucléaire et cellulaire certain.

Coloration tétrachrome d'Herlant. (Orthomat Leitz, Immersion).

BIBLIOGRAPHIE

PREMIERE PARTIE :

REFERENCES EN LANGUE FRANÇAISE SUR LA CYTOLOGIE ANTEHYPOPHYSIAIRE DES MAMMIFERES

DEUXIEME PARTIE :

TRAVAUX SUR L'ANTEHYPOPHYSE PATHOLOGIQUE

PREMIERE PARTIE

Au cours de recherches bibliographiques, le Professeur Agrégé GIROD et nous-mêmes avons remarqué qu'un grand nombre de publications en langue française concernait la cytologie antéhypophysaire. Aucun travail, à notre connaissance, ne mentionnait simultanément toutes ces références. Nous avons réuni celles que nous avons pu relever dans la littérature et qui sont relatives à l'antéhypophyse *des Mammifères*.

Nous présentons cette revue bibliographique des Notes et Ouvrages de langue française en hommage à tous ceux qui nous ont précédé dans cette étude de la cytologie antéhypophysaire. Nous pensons aussi rendre service à ceux qui, après nous, aborderont cette analyse (1).

1. ALBEAUX-FERNET M. (sous la direction de). — Les localisations fonctionnelles dans le lobe antérieur de l'hypophyse. *Ann. Endoc.* (Paris), 1955, 7, 117-125.
2. ALQUIER L. — Sur les modifications de l'hypophyse après l'extirpation de la thyroïde ou des surrénales chez le chien. *J. Physiol. Path. gén.*, 1907, 9, 3, 492-499.
3. ARON C., MARESCAUX J. — Fluctuations cycliques dans la fonction thyroïdienne de la préhypophyse chez le Cobaye. *C.R. Soc. Biol.*, 1948, 142, 11-12, 842-843.
4. ARON C., PETROVITCH A., MARESCAUX J., ISAAC J.P. — Modifications histologiques de la pars distalis de la préhypophyse provoquées à court terme par l'hémicastration chez le Cobaye femelle. *C.R. Ass. Anat.*, 1951, n° 65, 111-115.
5. ARON C., PETROVITCH A., MARESCAUX J., ISAAC J.P. — Modifications de la glande pituitaire corrélatives de l'hyperactivité réactionnelle de l'ovaire restant après hémicastration chez le Cobaye : contribution à l'étude de l'origine de la folliculo-stimuline préhypophysaire. *C.R. Soc. Biol.*, 1951, 145, 15-16, 1222-1224.

(1) On pourra reconstituer une bibliographie internationale à l'aide des ouvrages suivants :

ROMEIS B. — Hypophyse. *Handbuch d. mikr. Anat. d. Menschen*, 1940, VI/3, Springer Ed., Berlin, 625 pages.

DA LAGE C. — Cf. référence n° 69.

GIROD C. — Cf. référence n° 176.

6. ARON C., PETROVITCH A., MARESCAUX J., ISAAC J.P. — Modifications histologiques de la pars distalis de la préhypophyse provoquées à court terme par l'hémicastration chez le Cobaye femelle. *C.R. Ass. Anat.*, 1952, n° 70, 111-115.
7. ARON M., PETROVIC A. — Activités hormonogènes comparées, chez le Cobaye, de greffons préhypophysaires intratesticulaires après hypophysectomie totale et de restes préhypophysaires intrasellaires après hypophysectomie partielle : contribution à l'étude des relations neuro-préhypophysaires. *C.R. Soc. Biol.*, 1958, 152, 5, 813-815.
8. ARON M., PETROVIC A. — Recherches sur les fonctions gonadostimulante, thyrostimulante et corticostimulante de parties de préhypophyse soustraites à leurs relations avec la neurhypophyse chez le Cobaye. *C.R. Acad. Sci.*, 1958, 246, 23, 3277-3279.
9. ARON M., PETROVIC A. — Contrôle hypothalamique et localisation des sécrétions gonadotrope, thyrotrope et corticotrope dans la glande pituitaire du Cobaye mâle. *Arch. Anat. micr.*, 1959, 48, 2, 179-230.
10. ARON M., PETROVIC A. — Données expérimentales sur la localisation des sécrétions de la corticostimuline et de la thyrostimuline dans la préhypophyse chez le Cobaye. *C.R. Soc. Biol.*, 1959, 153, 2, 322-324.
11. ARON M., PETROVIC A. — Contrôle hypothalamique et localisation des sécrétions gonadotrope, thyrotrope et corticotrope dans la glande pituitaire du Cobaye femelle. *Arch. Anat. micr.*, 1960, 49, 4, 363-394.
12. ARON M., PETROVIC A. — Localisation des sécrétions gonadotrope et corticotrope dans la glande pituitaire du Cobaye. *Anat. Anz.*, 1960-61, 109, 597-604.
13. ARON M., ARON C., MARESCAUX J. — Influence de l'hypophysectomie sur l'hyperactivité réactionnelle de l'ovaire restant chez le Cobaye. *C.R. Acad. Sci.*, 1952, 235, 4, 320-322.
14. ARON M., ARON C., PETROVIC A., MARESCAUX J. — Application de la méthode des greffes préhypophysaires intra-testiculaires à l'étude de l'origine de la gonadostimuline. *Arch. Biol.*, 1956, 67, 3-4, 409-420.
15. ARON M., MARESCAUX J., PETROVITCH A., FIRKET H. — Observations à propos de la localisation de la sécrétion gonadostimulante dans la préhypophyse. *C.R. Soc. Biol.*, 1953, 147, 9-10, 897-899.
16. ARON C., PETROVIC A., MARESCAUX J., ISAAC J.P. — Modifications de la glande pituitaire corrélatives de l'hyperactivité réactionnelle de l'ovaire restant après hémicastration chez le Cobaye : contribution à l'étude de l'origine de la folliculo-stimuline préhypophysaire. *C.R. Soc. Biol.*, 1951, 145, 15-16, 1222-1224.
(*Lapsus calami* : cf. référence n° 5).

17. ARVAY A., NYIRI I., RAKOSI M., BURIS L. — Contribution à l'étude des modifications du fonctionnement de l'adénohypophyse par des substances pharmacologiques. *Ann. Endoc.* (Paris), 1962, 23, 2, 186-199.
18. ARVY L. — Données histoenzymologiques sur l'hypophyse de *Bos taurus* L. *C.R. Soc. Biol.*, 1961, 155, 11, 2119-2122.
19. ARVY L. — Contribution à l'étude des activités enzymatiques dans l'hypophyse d'*Equus caballus* L. (Mammifères, Périssodactyles). *C.R. Soc. Biol.*, 1962, 156, 11, 1758-1759.
20. ARVY L., DU MESNIL DU BUISSON F. — Histoenzymologie de l'hypophyse de *Sus scrofa* L. ♂ var. domestique. *C.R. Soc. Biol.*, 1961, 155, 11, 2123-2126.
21. ASCHEIM P., PASTEELS J.L. — Etude histophysiologique de la sécrétion de prolactine chez les Rattes séniles. *C.R. Acad. Sci.*, 1963, 257, 6, 1373-1375.
22. BALLIF O., FELDMAN N. — Contribution à l'étude cytologique de l'antéhypophyse chez l'Homme adulte. *Bull. Soc. roum. Neurol., Psychiâtr.*, 1936, 17, 71.
23. BARRY J., BUGNON C. — Recherches sur les effets neurosécréto-endocrines de certains cortico-inhibiteurs. *Ann. Sci. Univ. Besançon*, 1960, 2^e série, fasc. 4, 3-6.
24. BASTENIE P.A., GEPTS W., DESCLIN L. — Mécanisme d'action de la cortisone sur la thyroïde du rat. *Ann. Endoc.* (Paris), 1952, 13, 5, 864-870.
25. BAUDOT J. — Contribution à l'étude de l'hypophyse. Quelques points d'organogénèse, d'histogénèse et d'histologie. *Thèse Méd., Nancy*, 1922, 112 pages.
26. BIMES C. — Les images histologiques de la gravidité. (Recherches chez le Cobaye). *Thèse de Sciences, Toulouse*, 1942, 295 pages.
27. BIMES C. — Les modifications gravidiques de la glande pituitaire chez le Cobaye. Essai d'interprétation. *Ann. Endoc.* (Paris), 1944, 5, 3, 148-150.
28. BIMES C., PLANEL H., GUILHEM A., BOURDIL M. — Etudes histo-chimiques sur les cellules basophiles de l'hypophyse du Cobaye. *C.R. Ass. Anat.*, 1954, n° 80, 565-572.
29. BIMES C., DUSSERT J., HERLANT M., LAZORTHES G., PLANEL H. — Observation d'un adénome hypophysaire à cellules glycoprotidiques. *Ann. Endoc.* (Paris). Séance de la Société d'Endocrinologie du 6 mai 1965.
30. BOURDIL M. — Effets de la thyroïdectomie sur l'hypophyse. (Recherches effectuées sur le Cobaye). *Thèse Méd., Toulouse*, 1955, 67 pages.
31. BOUSQUET J., MEUNIER J.M. — Culture organotypique sur milieux naturels et artificiels de fragments d'hypophyse de Rat adulte. *C.R. Soc. Biol.*, 1962, 156, 1, 65-67.
32. BUGNON C. — Etude des ilots de Langerhans et de la préhypophyse de Rats traités par le 2-méthyl-1,2 bis-3-pyridyl-1-propanone. *Path.-Biol.*, 1961, 9, 1-2, 113-116.

33. BUGNON C. — Les cellules à grosses granulations érythro-sinophiles de l'adénohypophyse du Porc, en particulier au cours de la gestation et de l'allaitement. *C.R. Acad. Sci.*, 1963, 257, 22, 3483-3486.
34. BUGNON C. — Les types cellulaires de la pars distalis de l'adénohypophyse chez le Porc, leurs modifications dans divers états endocriniens : castration, gestation, lactation. *Arch. Anat., Histol. Embryol.*, 1963, 46, 5/8, 395-407.
35. BUGNON C., LENYS D. — Modifications thyroïdiennes chez les Rats blancs traités par une spirolactone thioacétylée (Aldactone) ou par un corticolytique de synthèse (Métopirone). *Ann. Sci. Univ. Besançon*, 1962, 2^e série, fasc. 6, 159-168.
36. BUGNON C., MOREAU N. — Modifications cytologiques préhypophysaires chez le rat blanc épiphyséctomisé ou soumis à l'action d'extraits acétoniques d'épiphyse de bœuf. *Ann. Sci. Univ. Besançon*, 1961, 2^e série, fasc. 5, 37-46.
37. BUGNON C., MOREAU N. — Recherches sur l'antagonisme épiphysio-hypophysaire et la glande thyroïde chez le Rat blanc. *C.R. Ass. Anat.*, 1963, n° 117, 377-387.
38. BUGNON C., MOREAU N. — Etude histologique des corrélations entre l'épiphyse et l'adénohypophyse. *Ann. Sci. Univ. Besançon*, 1964, 2^e série, fasc. 9, 79-93.
39. BUGNON C., RACADOT J. — Les types cellulaires du lobe antérieur de l'hypophyse chez le Porc. *C.R. Soc. Biol.*, 1963, 157, 11, 1934-1937.
40. BUGNON C., LENYS D., MOREAU N. — Etude de l'influence de la thyroïde sur les cellules érythro-sinophiles de l'adénohypophyse du Rat blanc. *C.R. Soc. Biol.*, 1963, 157, 11, 2032-2035.
41. BUGNON C., LENYS D., MOREAU N. — Les variations morphologiques de l'axe hypophysio-surrénalien du Rat blanc traité par la réserpine isolée ou associée au benzylthiouracile ou à la thyroxine. *Ann. Sci. Univ. Besançon*, 1964, 2^e série, fasc. 9, 129-140.
42. BUGNON C., LENYS D., MOREAU N. — Etude des modifications cytologiques antéhypophysaires produites chez la Ratte par la surrénalectomie bilatérale associée ou non à l'ovariectomie. L'origine des cellules corticoprives. *C.R. Soc. Biol.*, 1965, 159, 1, 187-190.
43. BUGNON C., LENYS D., MOREAU N. — Nouvelles études expérimentales des variations morphologiques des cellules corticotropes du Rat blanc. La notion de cellule corticoprive. *C.R. Ass. Anat.*, 1965, n° 124, 371-385.
44. BUGNON C., LENYS D., MOREAU N. — Modalités des réponses cytologiques de l'adénohypophyse à la castration associée à la surrénalectomie uni- ou bilatérale. *C.R. Ass. Anat.*, 1965, 50^e réunion de Lausanne (sous presse).

45. BUJARD E., BAQUICHE M. — La phosphatase alcaline dans la surrénale et l'hypophyse du Rat et du Cobaye au cours de la réaction d'alarme. *C.R. Ass. Anat.*, 1955, n° 92, 1447-1453.
46. BUJARD E., ICKOWICZ M. — La coloration du lobe antérieur de l'hypophyse par le réactif de Schiff. *C.R. Soc. Biol.*, 1933, 112, 1, 1603-1604.
47. BUJARD E., ICKOWICZ M. — A propos de la réaction de Schiff sur le lobe antérieur de l'hypophyse. *C.R. Ass. Anat.*, 1934, n° 35, 117-123.
48. BULLIARD H., CHEVREAU J. — Aspect particulier des cellules de castration. *C.R. Ass. Anat.*, 1939, n° 49, 26-29.
49. CARLON N., STAHL A. — Identification de six types cellulaires dans le lobe antérieur de l'hypophyse du Chien. *C.R. Soc. Biol.*, 1964, 158, 10, 1882-1886.
50. CHAMORRO M.A. — Sur la régulation neuro-hormonale hypophyse antérieure-gonade. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1945, 6, 2, 95-180.
51. CHARNOT Y., RACADOT J. — Mise en évidence de catégories cellulaires distinctes dans le lobe antérieur de l'hypophyse du Dromadaire. *Bull. Micr. appl.*, 1963, 13, 5, 144-148.
52. CHEVREAU J. — Contribution à l'étude de l'histologie du lobe antérieur de l'hypophyse du Rat. *Thèse Méd., Paris*, 1943, 165 pages.
53. CHEVREAU J., COUJARD R. — Modifications de l'hypophyse par irritation du sympathique terminal. *C.R. Ass. Anat.*, 1954, n° 79, 421-424.
54. CHEYMOL J., DELSOL M., PAZIN M. — Actions pondérales et histologiques de la cortisone et d'un antithyrôidien au niveau de l'hypophyse et de la thyroïde chez le Rat blanc. *C.R. Soc. Biol.*, 1952, 146, 13-14, 985-988.
55. CHEYMOL J., DELSOL M., PAZIN M. — Cortisone et antithyrôidien ; actions pondérales et histologiques sur l'hypophyse et la thyroïde chez le Rat blanc. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1953, 14, 5, 806-817.
56. COHERE G., MEUNIER J.M. — Action de l'œstrogène sur l'ultrastructure d'autogreffes de glande pituitaire de Ratte adulte. *C.R. Soc. Biol.*, 1963, 157, 6, 1261-1263.
57. COHERE G., BOUSQUET J., MEUNIER J. — Ultrastructure d'explants de glande pituitaire de Ratte adulte cultivés sur milieux artificiels : action de variations hormonales. *C.R. Soc. Biol.*, 1964, 158, 5, 1056-1058.
58. COLLIN R. — L'Hypophyse. Travaux originaux et Etudes. G. Thomas Ed., Nancy, 1933, 327 pages (2).

(2) Ces deux volumes contiennent les publications du Professeur Rémy COLLIN et de ses élèves de 1922 à 1936. Afin de ne pas allonger la liste, déjà longue, de nos références bibliographiques, nous renvoyons le lecteur à ces ouvrages pour y trouver l'énumération des travaux de l'Ecole nancéenne.

59. COLLIN R. et divers collaborateurs. — L'Hypophyse. Travaux originaux et Etudes. Deuxième série, 1933-1936. G. Thomas Ed., Nancy, 1937, 407 pages (2).
60. COURRIER R. — Remarque sur la greffe d'hypophyse. *Arch. Biol.*, 1956, 67, 4, 461-469.
61. COURRIER R. — Greffes et reliquats hypophysaires. *Rev. Suisse Zool.*, 1957, 64, 4, 589-593.
62. COURRIER R., COLONGE A. — Résultats de greffes hypophysaires chez le Rat. *C.R. Acad. Sci.*, 1957, 245, 4, 388-391.
63. COURRIER R., COLONGE A. — Nouveaux résultats de greffes hypophysaires. *C.R. Acad. Sci.*, 1959, 249, 23, 2449-2451.
64. COURRIER R., COLONGE A., HERLANT M., PASTEELS J.L. — Etude du mécanisme de l'inhibition des cellules gonadotropes de l'hypophyse par le testicule chez le Rat. *C.R. Acad. Sci.*, 1961, 252, 4, 487-490.
65. COURRIER R., COLONGE A., HERLANT M., PASTEELS J.L. — Nouvelles recherches histologiques sur les greffes hypophysaires après une survie prolongée chez le Rat hypophysectomisé. *C.R. Acad. Sci.*, 1961, 252, 5, 645-647.
66. COURVOISIER B., BACLESSE M., GUYON L. — Influence de la cryptorchidie et de la castration sur la fonction gonadotrope hypophysaire, déterminée chez le Rat par la greffe ovarienne. *C.R. Soc. Biol.*, 1952, 146, 21-22, 1654-1656.
67. CRISTIANI H. — Modifications histologiques de la glande hypophysaire dans la cachexie fluorique. *C.R. Soc. Biol.*, 1930, 103, 12, 981-982.
68. DA COSTA C. — Sur les aspects histologiques du fonctionnement de l'hypophyse. *C.R. Ass. Anat.*, 1923, 18^e réunion, 107-117.
69. DA LAGE C. — Histologie et cytologie du parenchyme adénohypophysaire : revue bibliographique de 1940 à 1963. In : *Cytologie de l'Adénohypophyse*, Ed. par J. Benoit et C. Da Lage, Ed. du C.N.R.S., Paris, 1963, pp. 361-434.
70. DA LAGE C., RACADOT J. — Modifications expérimentales de la cytologie du lobe antérieur de l'hypophyse du lapin en relation avec la fonction thyroïdienne. *Bull. Micr. appl.*, 1963, 13, 6, 149-153.
71. DE BEER G.R. — Observations sur l'histologie de la glande pituitaire. *Bull. Hist. appl.*, 1925, 2, 8, 343-347.
72. DECOURT J., HERLANT M., DAVID M., DE GENNES J.L., BERNARD-WEIL E., OLIVIER L. — Etude d'un adénome hypophysaire avec syndrome de Cushing favorisant l'identification des cellules corticotropes chez l'homme. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1963, 24, 4, 497-507.
73. DELAMARE G. — Coloration de l'hypophyse par le Triacide d'Ehrlich. *C.R. Soc. Biol.*, 1904, 56, 1, 743-744.
74. DEL CASTILLO E.B. — Pouvoir gonadostimulant ou thyroïdostimulant de l'hypophyse du Rat surrénoprive. *C.R. Soc. Biol.*, 1934, 115, 1, 317-319.

75. DEL CONTE E., STUX M. — Action de la thyroïdectomie, de la thiourée et de l'iode sur la thyrotrophine circulante et les cellules thyroïdiques hypophysaires. *C.R. Soc. Biol.*, 1954, 148, 23-24, 2112-2113.
76. DELOST P., CARTERET P. — Inhibition par l'adrénaline de la fonction hypophysaire chez la Souris. *J. Physiol. (Paris)*, 1958, 50, 2, 243-246.
77. DEMINATTI M. — Recherches cytochimiques sur la teneur en acide ribonucléique des différents types cellulaires de la préhypophyse chez le Cobaye. *C.R. Soc. Biol.*, 1959, 153, 2, 320-322.
78. DEMINATTI M. — Etude histautoradiographique de l'incorporation de DL-³⁵S-méthionine dans la préhypophyse, in vivo et in vitro, chez le Cobaye. *C.R. Soc. Biol.*, 1961, 155, 5, 1076-1078.
79. DEMINATTI M. — Etude comparative histautoradiographique et histochimique de la préhypophyse, après administration de ⁵³S-SO₄Na₂ chez le Cobaye. *C.R. Acad. Sci.*, 1961, 243, 2, 329-330.
80. DEMINATTI M. — Etude comparative histo-autoradiographique et histochimique de la préhypophyse, après administration de ³⁵S-SO₄Na₂, chez le Cobaye, la Souris et « *Carassius auratus* ». *Path.-Biol.*, 1962, 10, 5-6, 425-428.
81. DEMINATTI M. — Etude histautoradiographique de l'incorporation du ³⁵S dans la préhypophyse après administration de ³⁵SO₄Na₂ chez le Cobaye et *Carassius auratus*. *C.R. Ass. Anat.*, 1963, n° 117, 519-522.
82. DEMINATTI M., VENDRELY C. — Etude de la teneur en acide désoxyribonucléique des cellules préhypophysaires chez le Cobaye. *C.R. Soc. Biol.*, 1959, 153, 5, 840-843.
83. DEMINATTI M., VENDRELY C. — Etude cytophotométrique de la teneur en acide désoxyribonucléique des cellules préhypophysaires chez le Cobaye. *Path.-Biol.*, 1961, 9, 7-8, 927-929.
84. DENAMUR R., STOLJAROFF M., DESCLIN R. — Effets de la traite sur l'activité corticotrope hypophysaire des petits Ruminants en lactation. *C.R. Acad. Sci.*, 1965, 260, 11, 3175-3178.
85. DESAIVE P., VARETTO-DENOEL J. — Influence des androgènes sur le comportement hypophysaire de la Souris C3H. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1955, 16, 6, 923-931.
86. DESCLAUX P. — L'hypophyse des animaux sous-alimentés. *C.R. Soc. Biol.*, 1944, 138, 6, 347.
87. DESCLAUX P. — L'hypophyse du Cobaye normal et sous-alimenté. *Arch. Anat. micr.*, 1946, 36, 1, 91-120.
88. DESCLAUX P. — Signification des cellules basophiles vacuolisées de l'hypophyse du Rat. *Arch. Anat. micr.*, 1954, 43, 1, 1-20.

89. DESCLAUX P., MARTINET M. — Réactions hypophysaires et génitales de la Ratte impubère aux implants de zone basophile d'hypophyse. *C.R. Ass. Anat.*, 1948, n° 54, 171-175.
90. DESCLAUX P., SOULAIRAC A. — L'hypophyse du Rat sous-alimenté. *C.R. Soc. Biol.*, 1946, 140, 7, 396-397.
91. DESCLAUX P., SOULAIRAC A. — Variations hypophysaires après lésions hypothalamiques. *C.R. Ass. Anat.*, 1947, n° 51, 148-151.
92. DESCLAUX P., SOULAIRAC A., CHANÉAC H. — Action locale d'implants juxta-thyroïdiens de fragments basophiles hypophysaires d'animaux traités par le benzylthiouracile. *C.R. Ass. Anat.*, 1953, n° 74, 505-509.
93. DESCLAUX P., SOULAIRAC A., CHANÉAC H. — Modifications thyroïdiennes par implantations locales de fragments basophiles d'hypophyses d'animaux normaux et thyroïdoprives. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1952, 13, 4, 624-628.
94. DESCLAUX P., SOULAIRAC A., CHANÉAC H. — Origine de l'hormone corticotrope à partir des cellules éosinophiles de l'hypophyse. *C.R. Soc. Biol.*, 1953, 147, 1-2, 44-45.
95. DESCLAUX P., SOULAIRAC A., CHANÉAC H., GIRAN C. — Etude des cortico-stimulines par la méthode des implants juxta-surrénaux de cellules hypophysaires basophiles et acidophiles. *C.R. Ass. Anat.*, 1954, n° 79, 374-379.
96. DESCLAUX P., SOULAIRAC A., TEYSSEYRE J. — Modifications hypophysaires au cours du diabète alloxanique du Rat. *C.R. Soc. Biol.*, 1948, 142, 7-8, 491-493.
97. DESCLAUX P., SOULAIRAC A., TEYSSEYRE J. — Modifications nerveuses et endocriniennes au cours du diabète alloxanique du rat. *C.R. Ass. Anat.*, 1949, n° 57, 204-208.
98. DESCLAUX P., SOULAIRAC A., TEYSSEYRE J. — Etude expérimentale de l'action des antithyroïdiens de synthèse. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1951, 12, 5, 650-655.
99. DESCLAUX P., SOULAIRAC A., TEYSSEYRE J., CHANÉAC H. — Modifications histologiques hypophysaires et hypothalamiques à la suite d'administration de benzylthiouracile chez le Rat mâle. *C.R. Soc. Biol.*, 1950, 144, 1-2, 82-83.
100. DESCLAUX P., SOULAIRAC A., TEYSSEYRE J., CHANÉAC H. — Modifications nerveuses, hypophysaires et génitales après administration de benzylthiouracile (deuxième note). *C.R. Ass. Anat.*, 1950, n° 63, 526-529.
101. DESCLAUX P., SOULAIRAC A., TEYSSEYRE J., CHANÉAC H. — Modifications hypothalamo-hypophysaires après administration de la 4-hydroxypropiophénone chez le Rat mâle. *C.R. Ass. Anat.*, 1951, n° 67, 409-412.
102. DESCLAUX P., SOULAIRAC A., TEYSSEYRE J., FRITSCHI R. — Etude de la vacuolisation de la cellule basophile hypophysaire chez le Rat mâle après divers processus expérimentaux. *C.R. Soc. Biol.*, 1951, 145, 5-6, 386-387.

103. DESCLIN L. — A propos du déterminisme des modifications gravidiques de l'hypophyse chez le Cobaye. *C.R. Soc. Biol.*, 1932, 110, II, 608-610.
104. DESCLIN L. — Influence de la lutéinisation provoquée de l'ovaire sur la structure du lobe antérieur de l'hypophyse chez le Cobaye. *C.R. Soc. Biol.*, 1932, 111, III, 1085-1087.
105. DESCLIN L. — Modifications de structure du lobe antérieur de l'hypophyse du Rat après injection d'urine de femme enceinte. *C.R. Soc. Biol.*, 1933, 113, II, 1526-1528.
106. DESCLIN L. — A propos du déterminisme des modifications structurales de l'hypophyse résultant de la castration chez le rat mâle. *C.R. Soc. Biol.*, 1933, 114, III, 552-554.
107. DESCLIN L. — Contribution à l'étude expérimentale des rapports entre l'hypophyse et le tractus génital. Hypophyse de castration et hypophyse de grossesse. *Arch. Biol.*, 1934, 45, 3, 503-569.
108. DESCLIN L. — Action de fortes doses d'hormones folliculaires sur la structure de l'ovaire et du lobe antérieur de l'hypophyse chez le rat blanc. *C.R. Soc. Biol.*, 1935, 120, III, 526-528.
109. DESCLIN L. — A propos de l'influence de la lactation sur la structure du lobe antérieur de l'hypophyse du rat blanc. *C.R. Soc. Biol.*, 1936, 122, II, 447-449.
110. DESCLIN L. — Détection de substances pentose-nucléiques dans les cellules du lobe antérieur de l'hypophyse du rat et du cobaye. *C.R. Soc. Biol.*, 1940, 133, 3, 457-459.
111. DESCLIN L. — A propos de l'influence de la castration sur le lobe antérieur de l'hypophyse du Rat après section de la tige hypophysaire. *Acta Biol. Belgica*, 1942, 2, 211-214.
112. DESCLIN L. — Contribution à l'étude de la structure et du fonctionnement de l'hypophyse pendant le post-partum. *Arch. Biol.*, 1945, 56, 3, 261-323.
113. DESCLIN L. — A propos du déterminisme et de la signification des modifications gravidiques du lobe antérieur de l'hypophyse. *Bruxelles méd.*, 1948, 28, 22, 1107-1112.
114. DESCLIN L. — A propos du mécanisme d'action des œstrogènes sur le lobe antérieur de l'hypophyse chez le Rat. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1950, 11, 6, 656-659.
115. DESCLIN L. — La cellule basophile du lobe antérieur sécrète-t-elle une seule ou les deux hormones gonadotropes hypophysaires ? *Ann. Endoc. (Paris)*, 1952, 13, 2, 137-142.
116. DESCLIN L. — Structure hypophysaire et activité thyroïdienne chez le Rat. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1952, 13, 3, 433-440.
117. DESCLIN L. — A propos de la localisation cellulaire des hormones gonadotropes dans le lobe antérieur de l'hypophyse du Rat. *C.R. Soc. Biol.*, 1952, 146, 1-2, 159-161.

118. DESCLIN L. — Histophysiologie de l'hypophyse greffée. In : *Cytologie de l'Adénohypophyse*, Ed. par J. Benoit et C. Da Lage, Ed. du C.N.R.S., Paris, 1963, pp. 111-116.
119. DESCLIN L., BROUHA L. — Etude expérimentale des modifications gravidiques de l'hypophyse chez le Cobaye. *Arch. Biol.*, 1931, 42, 2, 167-183.
120. DESCLIN L., BROUHA L. — Les modifications histologiques de l'hypophyse au cours de la pseudogestation chez le Cobaye. *C.R. Soc. Biol.*, 1931, 107, II, 895-896.
121. DESCLIN L., ERMANS A.M. — Action de l'hormone folliculaire sur l'activité thyroïdienne de l'hypophyse chez le Rat. *C.R. Soc. Biol.*, 1950, 144, 17-18, 1277-1279.
122. DESCLIN L., ERMANS A. — Nouvelles observations à propos de l'action des œstrogènes sur l'activité thyroïdienne du lobe antérieur de l'hypophyse chez le Rat. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1951, 12, 2, 238-240.
123. DESCLIN L., ERMANS A. — Influence de la castration et de l'administration d'œstrogène sur les réactions de l'hypophyse et de la thyroïde au thiouracile. *C.R. Ass. Anat.*, 1951, n° 62, 165-176.
124. DESCLIN L., FLAMENT-DURAND J., GEPTS W. — Etude de l'activité gonadotrope du lobe antérieur de l'hypophyse chez des rats en œstrus permanent résultant de lésions hypothalamiques. *C.R. Acad. Sci.*, 1961, 252, 26, 4192-4194.
125. DESCLIN L., GRÉGOIRE C. — Influence de l'hormone folliculaire sur l'hypophyse transplantée. *C.R. Soc. Biol.*, 1936, 121, I, 1366-1368.
126. DE WINIWARTER H. — Notes histologiques relatives à l'hypophyse. *C.R. Soc. Biol.*, 1921, 85, II, 871-874.
127. DOSNE DE PASQUALINI C., MANCINI R.E. — Greffe de surrénale dans la rate. Histologie de l'hypophyse. *C.R. Soc. Biol.*, 1951, 145, 21-22, 1713-1716.
128. DOSNE DE PASQUALINI C., MANCINI R.E. — Greffe de thyroïde dans la rate : histologie de l'hypophyse. *C.R. Soc. Biol.*, 1952, 146, 7-8, 594-596.
129. DUBOIS M. — Sur la présence de cellules ciliées dans l'antéhypophyse des bovins. *Bull. Acad. Vét.*, 1964, 37, 7, 327-332.
130. DUBOIS P., DUMONT L. — Observation en microscopie électronique du lobe antérieur de l'hypophyse embryonnaire au troisième mois de la vie intra-utérine. *C.R. Soc. Biol.*, 1965, 159, séance du 17 mai 1965 à Lyon.
131. DUBOIS P., GIROD C. — Nouvelles recherches sur l'ultrastructure des cellules gonadotropes de l'hypophyse antérieure chez le Hamster doré (*Mesocricetus auratus waterh.*). *C.R. Soc. Biol.*, 1964, 158, 11, 2102-2104.

132. DUCOMMUN S. — Techniques histochimiques de coloration des cellules basophiles de l'hypophyse du Rat applicables à l'autoradiographie. *Laval méd.*, 1963, 34, 7, 836-839.
133. DUMONT L. — Localisation histochimique d'acétylcholinestérase dans l'adénohypophyse du Lapin. *C.R. Acad. Sci.*, 1956, 242, 2, 296-298.
134. DUMONT L. — Localisation histochimique de cholinestérase dans l'adénohypophyse du Cobaye. *C.R. Soc. Biol.*, 1956, 150, 4, 728-732.
135. DUX C. — Recherches microscopiques sur les adénomes hypophysaires du rat. *Bull. du Cancer*, 1948, 35, 2, 201-216.
136. FABRE M., MARESCAUX J. — Cellules thyroestimulantes et fonction thyroestimulante de l'hypophyse du Cobaye thyroïdectomisé. *Anat. Anz.*, 1960-1961, 109 (Ergbd.), 768-776.
137. FELS E. — Tumeurs hypophysaires produites par le diéthylstilbestrol. *C.R. Soc. Biol.*, 1950, 144, 17-18, 1226.
138. FEYEL T. — Sur les constituants cytoplasmiques et sur l'évolution de la cellule acidophile dans la *pars anterior* de l'hypophyse du Cobaye. *C.R. Soc. Biol.*, 1939, 131, II, 560-562.
139. FEYEL T. — Structure cytologique de la *pars tuberalis* de l'hypophyse de Cobaye. *C.R. Soc. Biol.*, 1939, 131, II, 1021-1024.
140. FICHERA G. — Sur l'hypertrophie de la glande pituitaire consécutive à la castration. *Arch. ital. Biol.*, 1905, 43, 3, 405-426.
141. FISCHER A., ENGEL N. — L'influence des hormones sexuelles sur l'hypophyse. *Rev. franç. d'Endocr.*, 1936, 14, 3, 203-225.
142. FONCIN J.F., LE BEAU J. — Etude en microscopie optique et électronique d'une tumeur hypophysaire à fonction adrénocorticotrope. *C.R. Soc. Biol.*, 1963, 157, 2, 249-252.
143. FONCIN J.F., LE BEAU J. — Identification au microscope électronique des cellules adrénocorticotropes de l'hypophyse humaine. *C.R. Soc. Biol.*, 1964, 158, 12, 2276-2279.
144. FONTAINE T. — Corrélations hormonales de la glande pituitaire en fonction de son innervation sympathique chez le Lapin. *Thèse de Sciences, Nancy*, 1939, 232 pages.
145. FRANCK S. — Histophysiologie de la préhypophyse. L'hypophyse du Cobaye normal. *C.R. Soc. Biol.*, 1935, 119, II, 411-415.
146. FRANCK S. — Histophysiologie de l'hypophyse du Cobaye. Cycle sécrétoire et régénération de la cellule hypophysaire. *C.R. Soc. Biol.*, 1935, 119, II, 416-418.
147. FRANCK S. — Histophysiologie de la préhypophyse. Action de l'extrait préhypophysaire alcalin sur l'hypophyse du Cobaye. *C.R. Soc. Biol.*, 1935, 119, II, 419-421.

148. FRANCK S. — Histophysiologie de la préhypophyse. Action de l'hormone thyroïdienne et de l'hormone de la cortico-surrénale sur l'hypophyse du cobaye. *C.R. Soc. Biol.*, 1936, 123, III, 335-338.
149. FRANCK S. — Histophysiologie de la préhypophyse. La cytologie dynamique de la préhypophyse. *C.R. Soc. Biol.*, 1936, 123, III, 729-732.
150. FRANCK S. — Histophysiologie de la préhypophyse. Préhypophyse et glande thyroïde soumises à l'action de l'iode. *C.R. Soc. Biol.*, 1937, 125, II, 569-573.
151. FRANCK S. — Histophysiologie de la préhypophyse. Préhypophyse et glande thyroïde soumises à l'action de la folliculine. *C.R. Soc. Biol.*, 1937, 125, II, 573-576.
152. FRANCK S. — Histophysiologie de la préhypophyse. Préhypophyse et glande thyroïde après irradiation de l'hypophyse par les rayons X. *C.R. Soc. Biol.*, 1937, 125, II, 580-584.
153. GABE M. — Sur quelques applications de la coloration par la fuchsine-paraldéhyde. *Bull. Micr. appl.*, 1953, 3, 153-162.
154. GABE M. — Répartition des protides sulfhydrilés dans l'adénohypophyse de quelques Vertébrés poikilothermes. *C.R. Acad. Sci.*, 1958, 247, 25, 2457-2459.
155. GABE M. — Techniques cytologiques et histochimiques appliquées à l'étude de l'adénohypophyse. *Biol. méd.*, 1962, 51, 2, 158-165.
156. GABE M. — Histochimie des produits de sécrétion du lobe distal de l'adénohypophyse. In : *Cytologie de l'adénohypophyse*, Ed. par J. Benoit et C. Da Lage. Paris, Editions du C.N.R.S., 1963, pp. 49-62.
157. GABE M., MARTOJA-PIERSON M. — Sur une coloration trichrome en un temps sans différenciation. *Bull. Micr. appl.*, 1957, 7, 60-63.
158. GENTILI A. — Sur l'activité sécrétrice de la préhypophyse dans l'état de grossesse. *Arch. ital. Biol.*, 1924, 73, 2, 126-131.
159. GEPTS W. — Etude morphologique de l'hypophyse de la lapine au cours du post-partum. *C.R. Soc. Biol.*, 1954, 148, 1-2, 189-192.
160. GIROD C. — Individualisation des cellules delta (thyréotropes) dans l'antéhypophyse du Singe *Macacus sylvanus* L. *C.R. Soc. Biol.*, 1961, 155, 5, 1043-1045.
161. GIROD C. — Identification expérimentale des cellules ϵ , source de prolactine, dans l'antéhypophyse du Singe *Macacus sylvanus* L. *C.R. Soc. Biol.*, 1962, 156, 5, 845-846.
162. GIROD C. — Application de la méthode tétrachrome d'Herlant à l'étude cytologique du lobe glandulaire de l'hypophyse, chez le Singe *Macacus sylvanus* L. ; mise en évidence de six types cellulaires chromophiles. *C.R. Soc. Biol.*, 1963, 157, 2, 297-300.

163. GIROD C. — Sur l'existence de kystes ciliés et mucipares dans la pars distalis de l'hypophyse, chez le Singe *Macacus sylvanus* L. *C.R. Soc. Biol.*, 1963, 157, 4, 818-820.
164. GIROD C. — Influence de la réserpine sur l'axe hypophyso-cortico-surrénalien, chez le Singe *Macacus sylvanus* L. *C.R. Acad. Sci.*, 1963, 256, 7, 1600-1602.
165. GIROD C. — Les types cellulaires de la *pars distalis* de l'hypophyse, chez le Singe *Macacus sylvanus* L. *C.R. Acad. Sci.*, 1963, 256, 19, 4084-4087.
166. GIROD C. — Identification expérimentale des cellules corticotropes antéhypophysaires chez le Singe *Macacus irus* F. Cuv. *C.R. Acad. Sci.*, 1963, 257, 5, 1157-1160.
167. GIROD C. — Etude cytologique de l'antéhypophyse au cours du cycle œstral chez la femelle du Singe *Macacus irus* F. Cuv. *II^e Réunion Européenne d'Endocrinologie Comparée*, Bruxelles, 1963, pp. 23-24.
168. GIROD C. — Quelques données sur la cytologie de la pars distalis de l'hypophyse chez les Singes *Macacus sylvanus* L. et *Macacus irus* F. Cuv. *C.R. Ass. Anat.*, 1964, n° 121, 145-158.
169. GIROD C. — Cytologie antéhypophysaire du Singe *Macacus irus* F. Cuv. après traitement par l'œstradiol. *C.R. Soc. Biol.*, 1964, 158, 6, 1349-1351.
170. GIROD C. — Cytologie et cytophysiologie du lobe antérieur de l'hypophyse. *Gaz. Hôp. (Paris)*, 1964, 136, 16, 821-825.
171. GIROD C. — Etude expérimentale des cellules à prolactine de la *pars distalis* de l'hypophyse chez le Singe *Macacus irus* F. Cuv. *C.R. Acad. Sci.*, 1964, 258, 20, 5079-5081.
172. GIROD C. — Etude des cellules gonadotropes antéhypophysaires du Singe *Macacus irus* F. Cuv. après administration de chlorure de cadmium. *C.R. Soc. Biol.*, 1964, 158, 5, 948-949.
173. GIROD C. — Recherches sur la localisation cytologique de la fonction corticotrope antéhypophysaire. *Path.-Biol.*, 1964, 12, 23-24, 1244-1265.
174. GIROD C. — Nouvelles recherches sur la cytologie antéhypophysaire du Singe. *C.R. Ass. Anat.*, 1965, n° 125, 667-673.
175. GIROD C. — Influence du chlorure de cadmium sur l'axe hypophyso-testiculaire chez le Singe *Macacus irus* F. Cuv. *C.R. Ass. Anat.*, 50^e Réunion, Lausanne, avril 1965 (*sous presse*).
176. GIROD C. — Contribution à l'étude de la cytologie du lobe antérieur de l'hypophyse. *Rev. lyonnaise de Méd.*, 1965 (*sous presse*).
177. GIROD C., CURÉ M. — Identification expérimentale des cellules thyroïdiques antéhypophysaires chez le Hamster doré (*Mesocricetus auratus* Waterh.). *C.R. Acad. Sci.*, 1965, 260, 17, 4624-4626.

178. GIROD C., CURÉ M. — Etudes des corrélations hypophyso-testiculaires au cours du cycle annuel, chez le Hérisson (*Erinaceus europaeus* L.). *C.R. Acad. Sci.*, 1965, 261, 1, 257-260.
179. GIROD C., CURÉ M. — Etude des circonstances du développement des « cellules à prolactine » dans l'antéhypophyse du Hamster doré (*Mesocricetus auratus* Waterh.). *C.R. Soc. Biol.*, 1965, 159, séance de juin à Lyon. (*Sous presse*).
180. GIROD C., CURÉ M., CZYBA J.C., DURAND N. — Influence de l'épiphysectomie sur les cellules gonadotropes antéhypophysaires du Hamster doré (*Mesocricetus auratus* Waterh.). *C.R. Soc. Biol.*, 1964, 158, 8-9, 1636-1637.
181. GIROD C., CURÉ M., DUBOIS P. — Les types cellulaires chromophiles de la *pars distalis* de l'hypophyse chez le Hamster doré (*Mesocricetus auratus* Waterh.). *C.R. Acad. Sci.*, 1964, 258, 25, 6244-6247.
182. GIROD C., CURÉ M., DUBOIS P. — Etude cytologique et ultrastructurale de l'antéhypophyse du Hamster doré. *C.R. Ass. Anat.*, 50^e Réunion, Lausanne, avril 1965 (*sous presse*).
183. GIROD C., CURÉ M., DUBOIS P. — Mise en évidence, en microscopie optique et en microscopie électronique, de trois types de cellules gonadotropes antéhypophysaires, chez le Hérisson (*Erinaceus europaeus* L.). *C.R. Soc. Biol.*, 1965, 159, séance de novembre à Lyon (*sous presse*).
184. GIROD C., CURÉ M., DUBOIS P. — Un exemple d'analyse morphologique et histophysiologique du lobe antérieur de l'hypophyse : recherches personnelles chez le Hamster doré. *Rev. lyonnaise de Méd.*, 1965 (*sous presse*).
185. GIROD C., DUBOIS P. — Aspects ultrastructuraux de quelques types cellulaires de l'antéhypophyse du Hamster doré. *J. Microscopie*, 1965, 4, 2, 140-141.
186. GIROD C., DUBOIS P. — Etude ultrastructurale des cellules gonadotropes antéhypophysaires, chez le Hamster doré (*Mesocricetus auratus* Waterh.). *J. Ultrastruc. Res.*, 1965, 13, 1-2, 212-232.
187. GIROD C., DUBOIS P., CURÉ M. — Etude au microscope électronique des cellules gonadotropes antéhypophysaires du Hamster doré (*Mesocricetus auratus* Waterh.) intact ou castré. *C.R. Acad. Sci.*, 1964, 258, 26, 6536-6538.
188. GIROD C., DUBOIS P., CURÉ M. — Identification expérimentale des cellules corticotropes antéhypophysaires chez le Hamster doré (*Mesocricetus auratus* Waterh.). Observations au microscope optique et au microscope électronique. *C.R. Acad. Sci.*, 1964, 259, 5, 1229-1232.
189. GIROD C., DUBOIS P., CURÉ M. — Premières observations, au microscope électronique, sur les cellules chromophiles de l'antéhypophyse du Hamster doré (*Mesocricetus auratus* Waterh.). *C.R. Soc. Biol.*, 1964, 158, 8-9, 1641-1643.

190. GIROD C., DUBOIS P., CURÉ M. — Ultrastructure des cellules thyroïdiques antéhypophysaires, chez le Hamster doré (*Mesocricetus auratus* Waterh.). *C.R. Soc. Biol.*, 1965, 159, séance de juin à Lyon (*sous presse*).
191. GIROD C., DUBOIS P., CURÉ M. — Identification expérimentale, en microscopie optique et en microscopie électronique, des cellules à prolactine antéhypophysaires, chez le Hérisson (*Erinaceus europaeus* L.). *C.R. Acad. Sci.*, 1965, 261 (*sous presse*).
192. GIROUD A., DESCLAUX P. — Modifications hypophysaires au cours de l'avitaminose C. *C.R. Soc. Biol.*, 1944, 138, 5, 315-316.
193. GIROUD A., DESCLAUX P. — Modifications de l'hypophyse à la suite de la sous-alimentation. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1945, 6, 2, 107-110.
194. GIROUD A., DESCLAUX P. — Bases histologiques des localisations fonctionnelles dans le lobe antérieur de l'hypophyse. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1947, 8, 3, 276-280.
195. GIROUD A., DESCLAUX P. — Topographie cellulaire dans le lobe antérieur de l'hypophyse. *Bull. Hist. appl.*, 1947, 24, 4, 73-80.
196. GIROUD A., DESCLAUX P., MARTINET M., PIAT J. — Sur l'action androgène de la désoxycorticostérone. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1944, 5, 4-5, 191.
197. GIROUD A., DESCLAUX P., MARTINET M., PIAT J. — Action masculinisante de l'acétate de désoxycorticostérone. *C.R. Soc. Biol.*, 1944, 138, 6, 360.
198. GIROUD A., DESCLAUX P., PIAT J. — Structure de l'hypophyse dans la carence C. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1944, 5, 4-5, 189-190.
199. GIROUD A., LEBLOND C.P. — La vitamine C dans l'hypophyse. *C.R. Soc. Biol.*, 1934, 116, II, 629-631.
200. GIROUD A., MARTINET M. — Localisations de certaines fonctions dans le lobe antérieur de l'hypophyse. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1948, 9, 4, 343-349.
201. GIROUD A., MARTINET M. — Sur l'origine de l'hormone corticotrope et de l'hormone gonadotrope. *C.R. Soc. Biol.*, 1948, 142, 11-12, 734-735.
202. GIROUD A., MARTINET M. — Les cellules basophiles de l'hypophyse et l'hormone thyroïdienne. *C.R. Soc. Biol.*, 1950, 144, 19-20, 1352-1353.
203. GIROUD A., MARTINET M. — Origine de l'hormone thyroïdienne. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1951, 12, 1, 35-40.
204. GIROUD A., MARTINET M. — Action des implants des cellules basophiles de l'hypophyse de Porc sur la thyroïde. *Arch. Anat., Histol. Embryol.*, 1951-1952, 34, 1-8, 207-210.

205. GIROUD A., MARTINET M. — Rôle des cellules basophiles de l'hypophyse de Bœuf et de Porc dans la production de thyro-stimuline. *C.R. Ass. Anat.*, 1952, n° 68, 540-542.
206. GUÉRIN P., GUÉRIN M., LAPLANE DE SÈZE. — Cycle œstral et adénome hypophysaire spontané chez le Rat. *C.R. Soc. Biol.*, 1946, 140, 4, 334-336.
207. GUIGNARD J., DUCOMMUN P. — L'action de la cortisone et de la prednisone sur les glandes endocrines de l'Homme. *Schweiz. med. Wschr.*, 1958, 88, 18, 427-432.
208. GUILLEMIN J., MICHARD J.P. — Travaux récents sur l'hypophyse. Les acquisitions récentes sur les stimulines hypophysaires (fin). *Ann. Endoc. (Paris)*, 1952, 13, 3, 534-553.
209. HAGUENAU F., BERNHARD W. — L'appareil de Golgi dans les cellules normales et cancéreuses des Vertébrés. *Arch. Anat. micr.*, 1955, 44, 1, 27-55.
210. HAGUENAU F., LACOUR F. — Cytologie électronique des tumeurs hypophysaires expérimentales ; leur appareil de Golgi. In : *Fine structure of cells* (8th Congress of Cell Biology, Leiden, 1954). Groningen, Noordhoff, 1954, pp. 316-321.
211. HAOUR P., SELYE H. — Inhibition des effets morphogènes produits par les folliculoïdes sur l'hypophyse du Rat. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1948, 9, 2, 154-161.
212. HERLANT M. — Recherches préliminaires sur les modifications provoquées par l'hystérectomie chez le Cobaye. *C.R. Soc. Biol.*, 1933, 114, III, 273-275.
213. HERLANT M. — Influence de l'urémie expérimentale sur l'hypophyse du rat. *C.R. Soc. Biol.*, 1936, 123, III, 538-540.
214. HERLANT M. — Influence de la basophilie expérimentale sur le pouvoir gonadotrope de l'hypophyse du rat. *C.R. Soc. Biol.*, 1936, 123, III, 1267-1270.
215. HERLANT M. — Influence de l'hypertension intracrânienne expérimentale sur l'hypophyse du rat. *C.R. Soc. Biol.*, 1937, 126, III, 86-87.
216. HERLANT M. — Pouvoir gonadotrope de l'hypophyse de rats soumis à des injections d'insuline. *C.R. Soc. Biol.*, 1938, 129, III, 57-58.
217. HERLANT M. — Influence de la progestine sur la structure histologique de l'hypophyse du rat. *C.R. Soc. Biol.*, 1939, 131, II, 1318-1321.
218. HERLANT M. — Déterminisme de la basophilie des cellules cyanophiles du lobe antérieur de l'hypophyse. *Acad. roy. Belg., Bull. Cl. Sci.*, 1942, 28, 1-3, 588-593.
219. HERLANT M. — Recherches sur la localisation histologique des hormones gonadotropes femelles au niveau de l'hypophyse antérieure. *Arch. Biol.*, 1943, 54, 3, 225-357.

220. HERLANT M. — Hypoglycémie provoquée par une atrophie secondaire des capsules surrénales. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1944, 5, 3, 105-120.
221. HERLANT M. — Application de la réaction de Mac Manus à l'étude histophysiologique du lobe antérieur de l'hypophyse. *Rev. canad. Biol.*, 1949, 8, 509 (rés.).
222. HERLANT M. — Méthodes nouvelles applicables à l'étude histophysiologique du lobe antérieur de l'hypophyse. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1950, 11, 6, 644-647.
223. HERLANT M. — Application de la réaction de Mac Manus à l'étude histophysiologique du lobe antérieur de l'hypophyse. *Rev. canad. Biol.*, 1950, 9, 2, 113-117.
224. HERLANT M. — Anatomie et histophysiologie comparée de l'hypophyse antérieure chez les Mammifères. *Ann. Soc. roy. zool. Belg.*, 1951, 82, 2, 463-495.
225. HERLANT M. — Séparation des activités du lobe antérieur de l'hypophyse par la méthode des centrifugations différentielles. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1952, 13, 4, 611-623.
226. HERLANT M. — Nouvelles recherches histochimiques sur le lobe antérieur de l'hypophyse. *C.R. Ass. Anat.*, 1952, n° 68, 589-595.
227. HERLANT M. — Les granulations acidophiles de l'hypophyse et leur signification physiologique. *C.R. Soc. Biol.*, 1952, 146, 15-16, 1280-1282.
228. HERLANT M. — La corticotrophine est bien élaborée par les cellules acidophiles de l'hypophyse. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1953, 14, 1, 64-70.
229. HERLANT M. — Nouveaux arguments en faveur de la sécrétion de la corticotrophine par les granulations acidophiles de l'hypophyse. *C.R. Soc. Biol.*, 1953, 147, 5-6, 528-531.
230. HERLANT M. — Localisation des hormones gonadotropes au niveau des cellules du lobe antérieur de l'hypophyse. *Endocrinologie sexuelle. Questions d'actualités (2^e Réunion des Endocrinologistes de langue française, Paris, 1953)*. Masson Ed., pp. 81-100.
231. HERLANT M. — Séparation de l'intermédiine de l'activité corticotrope de l'hypophyse. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1954, 15, 6, 1042-1045.
232. HERLANT M. — Isolement de l'activité gonadotrope de l'hypophyse par la méthode des centrifugations différentielles. *C.R. Ass. Anat.*, 1954, n° 79, 435-442.
233. HERLANT M. — Nouvelles recherches sur les cellules basophiles de l'hypophyse chez l'Homme. *C.R. Ass. Anat.*, 1954, n° 79, 443-447.
234. HERLANT M. — Le syndrome de Sheehan. Etude anatomopathologique. *Bull. Féd. Soc. Gynéc. Obstét.*, 1955, 7, 2 bis, 120-128.

235. HERLANT M. — Influence des extraits fractionnés d'hypophyse sur le pancréas endocrine. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1955, 16, 3, 408-412.
236. HERLANT M. — Séparation des activités du lobe antérieur de l'hypophyse par la méthode des centrifugations différentielles. Mise en évidence de l'action somatotrope. VI^e Congrès Fédératif International d'Anatomie, Paris, 1955, Volume des résumés des communications, p. 101.
237. HERLANT M. — Anatomie et physiologie comparées de l'hypophyse dans la série des Vertébrés. *Bull. Soc. zool.*, 1955, 79, 4, 256-281.
238. HERLANT M. — Mise en évidence de la somatotrophine dans les suspensions de granulations acidophiles de l'hypophyse par son influence sur les cellules α du pancréas. *C.R. Acad. Sci.*, 1955, 240, 13, 1479-1481.
239. HERLANT M. — Corrélations hypophyso-génitales chez la femelle de la Chauve-souris, *Myotis myotis* (Borkhausen). *Arch. Biol.*, 1956, 67, 1, 89-180.
240. HERLANT M. — Les cellules basophiles du lobe antérieur de l'hypophyse chez l'Homme. *Arch. Biol.*, 1956, 67, 3-4, 539-553.
241. HERLANT M. — Les modifications saisonnières du lobe antérieur de l'hypophyse chez *Myotis myotis* (Borkhausen). *C.R. Ass. Anat.*, 1957, n° 95, 409-414.
242. HERLANT M. — Les glycoprotéines du lobe antérieur de l'hypophyse. *Ann. Histochem.*, 1958, 3, 2, 67-83.
243. HERLANT M. — L'hypophyse et le système hypothalamo-hypophysaire du Pangolin (*Manis tricuspis* Raf. et *Manis tetradactyla* L.). *Arch. Anat. micr.*, 1958, 47, 1, 1-23.
244. HERLANT M. — La dualité des cellules gonadotropes au niveau du lobe antérieur de l'hypophyse. *Bull. Soc. roy. belge Gynéc. Obstét.*, 1958, 28, 69-83.
245. HERLANT M. — Corrélations hypophyso-génitales chez la femelle des Chauves-souris. *Bull. Soc. zool.*, 1958, 83, 4, 337-357.
246. HERLANT M. — Contribution à l'étude de deux cellules gonadotropes de l'hypophyse. *C.R. Ass. Anat.*, 1959, n° 103, 417-422.
247. HERLANT M. — L'hypophyse de la Taupe au cours de la phase d'activité sexuelle. *C.R. Acad. Sci.*, 1959, 248, 7, 1033-1036.
248. HERLANT M. — Etude critique de deux techniques nouvelles destinées à mettre en évidence les différentes catégories cellulaires présentes dans la glande pituitaire. *Bull. Micr. appl.*, 1960, 10, 3, 37-44.
249. HERLANT M. — Les modifications hypophysaires chez la Taupe au cours de la phase d'activité sexuelle. *C.R. Ass. Anat.*, 1960, n° 107, 347-354.

250. HERLANT M. — Cytochimie du lobe antérieur de l'hypophyse. *Anat. Anz.*, 1960-1961, 109 (Ergbd.), 562-596.
251. HERLANT M. — Quelques notions récentes sur l'histophysiologie de l'antéhypophyse. *Biol. méd.*, 1962, 51, 2, 205-222.
252. HERLANT M. — Modifications de l'antéhypophyse consécutives à la suppression des glandes soumises à l'action de ses stimulines. In : « *Actualités Endocrinologiques* », 3^e série, Expansion Ed. Paris, 1962, pp. 5-16.
253. HERLANT M. — Les bases morphologiques du fonctionnement de l'antéhypophyse. Rapport au X^e Congrès national de la Société italienne d'Endocrinologie, Pavie, 18-20 octobre 1963, pp. 283-305.
254. HERLANT M. — Apport de la microscopie électronique à l'étude du lobe antérieur de l'hypophyse. In : *Cytologie de l'adénohypophyse*, Ed. par J. Benoit et C. Da Lage, Paris, Ed. du C.N.R.S., 1963, pp. 73-90.
255. HERLANT M. — Le rôle de l'appareil de Golgi dans la sécrétion glandulaire. *Biol. méd.*, 1964, 53, 6, 593-619.
256. HERLANT M. — Apport des adénomes hypophysaires chez l'Homme au déterminisme des localisations fonctionnelles dans l'hypophyse normale. In : « *Actualités Endocrinologiques* », 5^e série, Expansion Ed., Paris, 1964, pp. 41-51.
257. HERLANT M. — L'appareil de Golgi des cellules de l'antéhypophyse chez la Chauve-souris *Myotis myotis* et chez la Taupe. *J. Microscopie*, 1964, 3, 1, 38-39 (rés.).
258. HERLANT M., CANIVENC R. — Les modifications hypophysaires chez la femelle du Blaireau (*Meles meles* L.) au cours du cycle annuel. *C.R. Acad. Sci.*, 1960, 250, 3, 606-608.
259. HERLANT M., KLASTERSKY J. — Etude au microscope électronique des cellules « chez la Taupe. *C.R. Acad. Sci.*, 1961, 253, 21, 2415-2417.
260. HERLANT M., KLASTERSKY J. — Etude préliminaire au microscope électronique de l'hypophyse antérieure de la Chauve-souris *Myotis myotis* et de la Taupe. *C.R. Ass. Anat.*, 1962, n° 112, 382-391.
261. HERLANT M., KLASTERSKY J. — Etude au microscope électronique des cellules corticotropes de l'hypophyse. *C.R. Ass. Anat.*, 1963, n° 118, 720-729.
262. HERLANT M., KLASTERSKY J. — Etude au microscope électronique des cellules corticotropes de l'hypophyse. *C.R. Acad. Sci.*, 1963, 256, 12, 2709-2711.
263. HERLANT M., KRAICER J. — Etude comparée des cellules corticotropes chez le rat surrénalectomisé et chez le rat traité à l'hydrocortisone. *J. Microscopie*, 1965, 4, 2, 146.
264. HERLANT M., LISON L. — Etude des cellules basophiles de l'hypophyse par la méthode histophotométrique. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1951, 12, 1, 80-88.

265. HERLANT M., PASTEELS J.L. — Identification expérimentale des cellules responsables de la sécrétion de prolactine chez le Rat. *C.R. Acad. Sci.*, 1959, 249, 23, 2625-2626.
266. HERLANT M., RACADOT J. — Le lobe antérieur de l'hypophyse de la Chatte au cours de la gestation et de la lactation. *Arch. Biol.*, 1957, 68, 2, 217-248.
267. HERLANT M., COLONGE A., COURRIER R. — Etude histologique de greffes hypophysaires manifestant une activité gonadotrope. *C.R. Acad. Sci.*, 1960, 250, 10, 1770-1773.
268. HERLANT M., LAINE E., FOSSATI P., LINQUETTE M. — Syndrome aménorrhée-galactorrhée par adénome hypophysaire à cellules à prolactine. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1965, 26, 1, 65-70.
269. HERLANT M., PASTEELS J.L., ROBYN C., BOSSAERT Y., HUBINONT P.O. — Application des techniques d'immuno-fluorescence dans l'identification des formes cellulaires au niveau du lobe antérieur de l'hypophyse. In : « *Actualités Endocrinologiques* », 6^e série, Expansion Sci. Franç. Ed., Paris, 1965, pp. 7-15.
270. HERLANT M., RIVIÈRE M.R., COLONGE A., COURRIER R. — Action sur l'hypophyse d'une tumeur transplantable des cellules interstitielles du testicule. *C.R. Acad. Sci.*, 1965, 260, 11, 3153-3155.
271. HERMANN H., POLICARD A. — Les glandes endocrines. Embryologie. Histologie. Physiologie. II. L'hypophyse. Librairie Scientifique et Médicale Ed., Lyon, 1944, 140 pages.
272. HERMANUS J.P., PASTEELS J.L., HERLANT M. — Localisation cellulaire de la sécrétion d'interméline dans l'hypophyse du fœtus humain en culture de tissus. *C.R. Acad. Sci.*, 1964, 258, 26, 6530-6532.
273. JACQUOT R. — Données biométriques préliminaires sur l'anté-hypophyse fœtale du Lapin. *Arch. Anat. micr.*, 1951, 40, 4, 282-297.
274. JOST A., DANYSZ P. — Recherches histochimiques (réaction de Mac Manus) et expérimentales (décapitation) sur la physiologie de l'hypophyse fœtale du lapin. *C.R. Soc. Biol.*, 1952, 146, 13-14, 1062-1066.
275. JOST A., GONSE P. — Application de la méthode à l'acide periodique-Schiff (Mac Manus) à l'étude histophysiologique de l'hypophyse fœtale du Lapin. *Arch. Anat. micr.*, 1953, 42, 3, 243-273.
276. JOST A., JACQUOT R. — Essai d'analyse des effets de la décapitation sur l'organogénèse génitale du Lapin, en rapport avec les données de biométrie hypophysaire. *C.R. Soc. Biol.*, 1951, 145, 13-14, 1069-1072.
277. JOST A., LIBMAN E. — Recherches sur l'hypophyse de Rats mâles castrés à la naissance. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1953, 14, 4, 673-676.

278. JOST A., TAVERNIER R. — Application de la méthode à l'acide periodique-Schiff (Mac Manus) à l'étude de l'hypophyse fœtale du Rat. *C.R. Acad. Sci.*, 1956, 243, 18, 1353-1356.
279. JOST A., GONSE-DANYSZ P., JACQUOT R. — Recherches sur la physiologie de l'hypophyse fœtale du Lapin dans ses rapports avec le fonctionnement testiculaire. *J. Physiol. (Paris)*, 1953, 45, 1, 134-136.
280. KAHN K. — Action de l'hyperinsulinisation chronique sur l'histostructure de la Pars Anterior de l'hypophyse du Cobaye. *Bull. Hist. appl.*, 1935, 12, 7, 300-317.
281. KARP L. — L'hypophyse chez les Lapins traités par les hormones retirées de l'urine de Femme enceinte. *C.R. Soc. Biol.*, 1933, 114, III, 357-359.
282. KAYSER C., ARON M. — Cycles d'activité saisonnière des glandes endocrines chez un hibernant, le Hamster (*Cricetus frumentarius*). *C.R. Soc. Biol.*, 1938, 129, III, 225-226.
283. KEHL R., RIVIÈRE M. — Durée d'action d'un pellet d'œstrogène sur la peau sexuelle du Singe. *C.R. Soc. Biol.*, 1952, 146, 15-16, 1151-1152.
284. KEMPF R. — Contribution à l'étude du mécanisme de libération des hormones gonadotropes hypophysaires chez le Rat. *Arch. Biol.*, 1950, 61, 4, 501-596.
285. KLASTERSKY J. — Modifications ultrastructurales de l'hypophyse chez le Rat soumis aux agressions. *Gén. comp. Endocrinol.*, 1963, 3, 6, 711 (rés.).
286. KORPASSY B. — Etudes expérimentales sur l'histophysiologie de l'adénohypophyse. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1961, 22, 3, 416-425.
287. LACASSAGNE A., NYKA W. — Différence de réaction de l'hypophyse à l'administration prolongée de substances œstrogènes, dans diverses lignées sélectionnées de Souris. *C.R. Soc. Biol.*, 1937, 126, III, 1112-1115.
288. LACASSAGNE A., RAYNAUD A. — Effets, sur la Souris, d'injections longtemps répétées de propionate de testostérone. *C.R. Soc. Biol.*, 1939, 130, I, 689-693.
289. LACOUR F. — Tumeurs hypophysaires provoquées chez le Rat par injections de folliculine seule ou associée à d'autres hormones. *Thèse Méd., Paris*, 1950, 52 pages.
290. LACOUR F. — Recherches sur la relation entre les cellules hypophysaires à granulations orangées (cellules ϵ de Romeis) et les phénomènes de lactation. *C.R. Soc. Biol.*, 1950, 144, 3-4, 248-249.
291. LACOUR F., GUÉRIN M. — Etude de l'hypophyse de Rats porteurs de tumeurs des glandes sexuelles provoquées par la méthode de Biskind. *Bull. du Cancer*, 1951, 38, 4, 423-430.

292. LACOUR F., GUÉRIN M. — Etude de l'hypophyse de Rats porteurs de tumeurs endocriniennes provoquées par la méthode de Biskind. *C.R. Ass. Anat.*, 1954, n° 82, 920-929.
293. LACOUR F., OBERLING C., GUÉRIN M. — Tumeurs obtenues par greffes spléniques d'organes endocriniens. *Bull. du Cancer*, 1951, 38, 2, 128-143.
294. LAMY M., LAMOTTE M., LAMOTTE-BARRILLON S. — Glandes endocrines et dénutrition. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1947, 8, 5, 437-447.
295. LAROCHE G., LOEPER. — Etude expérimentale de l'association de l'aminothiazol et de l'iode chez le Rat. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1948, 9, 6, 497-505.
296. LAUNOIS P.E. — Les cellules sidérophiles de l'hypophyse chez la Femme enceinte. *C.R. Soc. Biol.*, 1903, 55, 450-452.
297. LAUNOIS P.E. — Recherches sur la glande hypophysaire de l'homme. *Thèse de Sciences, Paris*, 1904.
298. LAUNOIS P.E., MULON P. — Les cellules cyanophiles de l'hypophyse chez la femme enceinte. *C.R. Soc. Biol.*, 1903, 55, 448-450.
299. LAUNOIS P.E., MULON P. — Etudes sur l'hypophyse humaine à la fin de la gestation. *Ann. Gynéc. et Obstét.*, 1904, 2, 1, 2-13.
300. LAUNOIS, LOEPER, ESMONET. — La sécrétion graisseuse de l'hypophyse. *C.R. Soc. Biol.*, 1904, 56, I, 575-576.
301. LAVEDAN J.P. — Action de l'amino-thiazol sur l'hypophyse. *C.R. Soc. Biol.*, 1947, 141, 4, 339-340.
302. LAVEDAN J.P. — Les réactions cellulaires de l'hypophyse à la thyroïdectomie. *C.R. Ass. Anat.*, 1953, n° 74, 499-504.
303. LEBLOND C.P. — Action de la thyroxine, de dérivés de la thyroxine et du dinitrophénol sur l'hypophyse et les autres organes du rat éthyroïdé. *Rev. canad. Biol.*, 1944, 3, 357-365.
304. LEGAIT E. — Recherches récentes sur l'ultrastructure de l'appareil hypophysaire. *Strasbourg méd.*, 1958, 9, 8-9, 617-632.
305. LIBMAN E. — Recherches histologiques et biométriques sur l'hypophyse de castration du Rat mâle au cours du développement. *Arch. Anat. micr.*, 1953, 42, 4, 281-318.
306. LIBMAN E., JOST A. — Recherches sur l'hypophyse de Rats mâles castrés à la naissance. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1953, 14, 4, 673-676.
307. LIVON Ch. — Note sur les cellules glandulaires de l'hypophyse du cheval. *C.R. Soc. Biol.*, 1906, 60, I, 1159-1161.
308. LOEPER J. — Hypertrophie adénomateuse de l'antéhypophyse sous l'effet du diéthylstilbestról. *C.R. Soc. Biol.*, 1946, 140, 4, 242-243.

309. LOEPER M.J., LOEPER J. — Etude de l'antéhypophyse au cours de l'intoxication par le tétrachlorure de carbone chez le Rat. *C.R. Soc. Biol.*, 1951, 145, 7-8, 483-484.
310. MAHAUX J. — Les signes pituito-diencephaliques de l'insuffisance thyroïdienne chez l'adulte. Essai d'interprétation physiopathologique (suite et fin). *Ann. Endoc. (Paris)*, 1942, 3, 1, 1-26.
311. MAILLARD M. — Origine des grains de sécrétion dans les cellules de l'antéhypophyse embryonnaire du Rat : rôle de l'appareil de Golgi. *J. Microscopie*, 1963, 2, 1, 81-94.
312. MAISIN J., MEERSEMAU F. — Influence de l'implantation de diéthylstilbœstrol sur la mamelle et sur l'hypophyse du Rat blanc. *C.R. Soc. Biol.*, 1950, 144, 5-6, 442-444.
313. MANCINI R.E., DOSNE DE PASQUALINI C. — Acide ascorbique hypophysaire après la castration. Etude histochimique. *C.R. Soc. Biol.*, 1951, 145, 7-8, 582-585.
314. MANCINI R.E., DOSNE DE PASQUALINI C. — Acide ascorbique hypophysaire après la surrénalectomie. Etude histochimique. *C.R. Soc. Biol.*, 1951, 145, 7-8, 585-587.
315. MANCINI R.E., DOSNE DE PASQUALINI C. — Acide ascorbique hypophysaire et œstrogènes. Etude histochimique. *C.R. Soc. Biol.*, 1951, 145, 7-8, 593-596.
316. MARESCAUX J., REBEL A. — Etude cytologique de la préhypophyse chez le Cobaye femelle traité par la testostérone. *C.R. Soc. Biol.*, 1957, 151, 5, 991-993.
317. MARRASSINI A., LUCIANI L. — Effets de la castration sur l'hypophyse et sur d'autres organes glandulaires. *Arch. ital. Biol.*, 1911, 56, 3, 395-432.
318. MARTINET M. — Origine des hormones du lobe antérieur de l'hypophyse. *Année biol.*, 1952, 28, 3-4, 93-105.
319. MARTINI L. — Quelques remarques au sujet des effets du propyl-thio-uracile au niveau du diencephale et de l'hypophyse. *Arch. internat. pharmacodyn. Thérap.*, 1955, 101, 1, 68-80.
320. MARTINS T. — Utilisation des altérations de l'hypophyse consécutives à la castration, comme test d'une hormone testiculaire. *C.R. Soc. Biol.*, 1931, 108, III, 1080-1082.
321. MARTINS T. — Sur la présence de cellules ciliées dans le lobe antérieur de l'hypophyse du Rat blanc. *C.R. Soc. Biol.*, 1933, 113, II, 216-217.
322. MARTINS T. — Sur les méthodes de coloration histologique de l'hypophyse antérieure. *C.R. Soc. Biol.*, 1933, 113, II, 1275-1276.
323. MARTINS T. — Effets de l'ischémie du testicule après ligature de l'artère spermatique interne chez le rat. Destruction de l'épithélium séminal, maintien de la *genitalia accessoria*, altérations du lobe antérieur de l'hypophyse. *C.R. Soc. Biol.*, 1933, 114, III, 141-143.

324. MARTINS T. — Altérations histologiques et fonctionnement des greffes de l'hypophyse chez le rat. *C.R. Soc. Biol.*, 1936, 123, III, 699-701.
325. MARTINS T. — Action de hautes doses d'œstrine sur l'hypophyse *in situ*, ou greffée dans la chambre antérieure de l'œil du rat. *C.R. Soc. Biol.*, 1936, 123, III, 702-704.
326. MARTINS T., DE MELLO R.F. — Pourcentage relatif des types cellulaires dans l'hypophyse antérieure des rats normaux et des rats cryptorchides. *C.R. Soc. Biol.*, 1935, 118, I, 916-917.
327. MARTINS T., ROCHA A. — Influence de la castration, des greffes et des implantations de gonades sur le lobe antérieur de l'hypophyse. *C.R. Soc. Biol.*, 1930, 105, III, 793-794.
328. MARTINS T., ROCHA A. — La régulation de l'hypophyse par le testicule. Expériences de parabiose. *C.R. Soc. Biol.*, 1930, 105, III, 795-796.
329. MERCIER-PAROT L., TUCHMANN-DUPLESSIS H. — Action de la thyroxine et du dinitrophénol sur le système hypophyso-surrénalien du Rat. *C.R. Soc. Biol.*, 1951, 145, 9-10, 657-658.
330. MERCIER-PAROT L., TUCHMANN-DUPLESSIS H. — Action des extraits surrénaliens, des œstrogènes et de la thyroxine sur l'appareil thyro-surrénalien du Rat. *C.R. Soc. Biol.*, 1951, 145, 11-12, 836-838.
331. MILINE R., STERN P., SERSTNEW E., MUHIBIC M. — Effet de la réserpine et de la réserpine associée au luminal sur le complexe hypothalamo-hypophysaire. In : *Psychotropic Drugs*. Amsterdam, Elsevier Publishing Co, 1947, pp. 332-349.
332. MONTPELLIER J., CHIAPPONI L. — Action de la folliculine sur le lobe antérieur de l'hypophyse. *C.R. Soc. Biol.*, 1930, 104, II, 373-375.
333. MORATO J.X. — Quelques résultats de l'application de l'imprégnation argentique à l'étude de l'hypophyse. *C.R. Soc. Biol.*, 1930, 105, III, 156-158.
334. MORATO J.X. — La cytogénèse et les phénomènes sécrétoires du lobe antérieur de l'hypophyse étudiés par la méthode de l'imprégnation argentique. *C.R. Soc. Biol.*, 1932, 110, II, 1028-1029.
335. MORATO J.X. — Nouveaux résultats de l'application de l'imprégnation argentique à l'étude de l'hypophyse. *C.R. Soc. Biol.*, 1932, 110, II, 1029-1031.
336. MORATO J.X. — La cellule vésiculeuse de la pré-hypophyse. *Arch. portug. Sci. biol.*, 1936, 5, 179.
337. MORATO J.X. — La cellule vésiculeuse de la pré-hypophyse et ses rapports morphologiques avec les cellules granuleuses. *C.R. Soc. Biol.*, 1936, 123, III, 617-620.
338. MORATO J.X., DAVID FERREIRA J.F. — Premières observations sur l'ultrastructure de la *pars tuberalis*. *Arch. port. Sci. biol.*, 1960, 3, 1, 45-54.

339. MORATO J.X., DAVID FERREIRA J.F. — Premières observations sur l'ultrastructure de la *pars tuberalis*. *Trebalhos Inst. Histol. Embriol. Lisboa*, 1960, 17, 2, 45-54.
340. MOREAU N. — Contribution à l'étude de certaines corrélations endocrinienne de l'épiphyse (avec : la glande diencéphalique, la préhypophyse, la cortico-surrénale, la thyroïde). *Thèse Méd. Nancy*, 1964, 189 pages.
341. MOSZKOWSKA A. — La réponse hypophysaire à la cortisone chez la Ratte castrée et la Ratte castrée et surrénalectomisée. *C.R. Soc. Biol.*, 1954, 148, 9-10, 801-803.
342. MOSZKOWSKA A. — Etude histologique de la réponse hypophysaire du Rat au traitement par un extrait épiphysaire. *C.R. Soc. Biol.*, 1955, 149, 13-14, 1372-1374.
343. MOSZKOWSKA A. — Cytologie de l'antéhypophyse du Rat après incubation dans l'appareil de Warburg. *Path.-Biol.*, 1961, 9, 5-6, 671-673.
344. MOSZKOWSKA A. — Activité de l'antéhypophyse en culture organotypique. La fonction gonadotrope. *Biol. méd.*, 1962, 51, 3, 293-298.
345. MOSZKOWSKA A., SCÉMAMA A. — Sécrétion et excrétion de l'antéhypophyse *in vitro* dans diverses conditions expérimentales. *C.R. Soc. Biol.*, 1964, 158, 11, 2032-2038.
346. NOËL R., TUCHMANN-DUPLESSIS H. — Le chondriome des cellules du lobe antérieur de l'hypophyse chez la Souris blanche. *C.R. Soc. Biol.*, 1944, 138, 8, 572-574.
347. NOËL R., TUCHMANN-DUPLESSIS H. — Le chondriome et les rapports génétiques des cellules hypophysaires de la Souris blanche. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1945, 6, 1, 31-46.
348. NOËL R., TUCHMANN-DUPLESSIS H. — Quelques notions nouvelles sur les cellules glandulaires de l'hypophyse antérieure. *J. méd. Lyon*, 1947, 28, 20 juin, 467-475.
349. OBERLING C., GUÉRIN M., GUÉRIN P. — La production expérimentale de tumeurs hypophysaires chez le Rat. *C.R. Soc. Biol.*, 1936, 123, III, 1152-1154.
350. OBERLING C., GUÉRIN P., GUÉRIN M. — Les tumeurs hypophysaires spontanées chez le Rat. *Bull. du Cancer*, 1950, 37, 2, 83-96.
351. OBERLING C., GUÉRIN M., LAPLANE DE SÈZE, LACOUR. — Production de tumeurs hypophysaires et mammaires chez le rat par injections de folliculine seule ou associée à d'autres hormones. *Bull. du Cancer*, 1950, 37, 3, 176-192.
352. OLIVEREAU M., SERFATY A. — Glande thyroïde et hypophyse chez le Rat mâle carencé en vitamine A. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1955, 16, 5, 749-772.
353. OLIVIER L., PORCILE E., DE BRYE C., RACADOT J. — Etudes de quelques adénomes hypophysaires chez l'Homme en microscopie électronique. *C.R. Ass. Anat.*, 1965, n° 127, 1258-1265.

354. OPPERMAN A., DELAGE J. — Sur quelques aspects de l'hypophyse sénile. *Arch. Anat. path.*, 1962, 10, 4, 293-295.
355. PALLOT G., SCHATZLE W. — Observations histologiques sur l'effet DCA-cortisone sur l'ovaire et le tractus génital chez la Ratte surrénalectomisée. Corrélations hypophysaires. *C.R. Soc. Biol.*, 1955, 149, 1-2, 132-136.
356. PALLOT G., EBERHARDT H., SCHATZLE W. — Réactions hypophysaires au cours de la salicylothérapie. Action hypophysotrope directe du salicylate de sodium chez le Rat. *C.R. Soc. Biol.*, 1956, 150, 6, 1216-1220.
357. PALLOT G., SCHATZLE W., BRAUN H. — Réactions des basophiles hypophysaires (delta) aux corticoïdes DCA et cortisone chez la Ratte castrée avec référence à l'action des stéroïdes sexuels. Discussion des deux effets gonadotrope et corticotrope des corticoïdes. *C.R. Soc. Biol.*, 1956, 150, 6, 1224-1228.
358. PAPAMILTIADES M. — Une méthode de coloration rapide de l'hypophyse par l'hématoxyline au lugol. *C.R. Ass. Anat.*, 1957, n° 92, 1151-1153.
359. PASTEELS J.L. — Influence de la réserpine sur les mécanismes d'auto-régulation hypophysotesticulaire et hypophysothyroïdien, chez le Rat. *C.R. Acad. Sci.*, 1959, 249, 22, 2408-2409.
360. PASTEELS J.L. — Comparaison entre l'action des androgènes et de la réserpine sur l'hypophyse et la glande mammaire chez le Rat. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1961, 22, 3, 257-268.
361. PASTEELS J.L. — Correspondance entre les granulations spécifiques des cellules hypophysaires de la lactation et la prolactine. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1961, 22, 5, 822-825.
362. PASTEELS J.L. — Sécrétion de prolactine par l'hypophyse en culture de tissus. *C.R. Acad. Sci.*, 1961, 253, 19, 2140-2142.
363. PASTEELS J.L. — Premiers résultats de culture combinée *in vitro* d'hypophyse et d'hypothalamus, dans le but d'en apprécier la sécrétion de prolactine. *C.R. Acad. Sci.*, 1961, 253, 25, 3074-3075.
364. PASTEELS J.L. — Elaboration par l'hypophyse humaine en culture de tissus, d'une substance stimulant le jabot du Pigeon. *C.R. Acad. Sci.*, 1962, 254, 23, 4083-4085.
365. PASTEELS J.L. — Administration d'extraits hypothalamiques du Rat *in vitro*, dans le but d'en contrôler la sécrétion de prolactine. *C.R. Acad. Sci.*, 1962, 256, 14, 2664-2666.
366. PASTEELS J.L. — L'hypophyse de la Ratte au cours de la lactation. *C.R. Ass. Anat.*, 1962, n° 113, 604-609.
367. PASTEELS J.L. — Modifications histologiques de l'hypophyse humaine en culture de tissus sous l'influence d'extraits d'hypothalamus. *Gen. comp. Endocrinol.*, 1963, 3, 6, 724-725.

368. PASTEELS J.L. — Recherches morphologiques et expérimentales sur la sécrétion de prolactine. *Arch. Biol.*, 1963, 74, 4, 439-553.
369. PASTEELS J.L. — Siège cellulaire de la sécrétion de prolactine par l'hypophyse humaine. Deuxième Réunion Européenne d'Anatomie, Bruxelles, 1963. *Excerpta med. Int. Congr. Ser.*, 1963, p. 140 (rés.).
370. PASTEELS J.L. — Etude expérimentale des cellules responsables de la sécrétion de prolactine chez les mammifères. In : *Cytologie de l'adénohypophyse*. Ed. par J. Benoit et C. Da Lage. Paris, Editions du C.N.R.S., 1963, pp. 137-148.
371. PASTEELS J.L., HERLANT M. — Identification expérimentale des cellules responsables de la sécrétion de prolactine chez le Rat. *C.R. Acad. Sci.*, 1959, 249, 23, 2625-2626.
372. PASTEELS J.L., HERLANT M. — Notions nouvelles sur la cytologie de l'antéhypophyse chez le Rat. *Z. Zellforsch.*, 1962, 56, 1, 20-39.
373. PASTEELS J.L., MULNARD J. — Caractères morphologiques d'explants hypophysaires cultivés in vitro. *C.R. Acad. Sci.*, 1961, 253, 18, 1985-1987.
374. PASTEELS J.L., BRAUMAN H., BRAUMAN J. — Etude comparée de la sécrétion d'hormone somatotrope par l'hypophyse humaine in vitro et de son activité lactogénique. *C.R. Acad. Sci.*, 1963, 256, 9, 2031-2033.
375. PASTEELS J.L., ROBYN C., HUBINONT P.O. — Un immunosérum neutralisant la prolactine humaine. *C.R. Acad. Sci.*, 1965, 260, 16, 4381-4384.
376. PASTEELS J.L., BOSSAERT Y., BRAUMAN H., BRAUMAN J. — Différenciation et morphologie des cellules somatotropes dans l'hypophyse humaine. *J. Microscopie*, 1965, 4, 2, 158-159.
377. PEILLON F., RACADOT J. — Action comparée de la testostérone, de la déhydroépiandrosterone (DHA) et du sulfate de DHA sur la fonction gonadotrope hypophysaire de la Ratte prépubère. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1965, 26, 3, 312 (rés.).
378. PETREA I. — Contributions à la cytologie optique et électro-nique de l'hypophyse sous l'action de certaines influences endocriniennes. *Rev. roum. Endocr.*, 1964, 1, 3, 189-202.
379. PETROVITCH A. — Coloration élective des granulations α et β des cellules préhypophysaires par la seule fuchsine acide. *Bull. micr. appl.*, 1953, 3, 5-6, 84-85.
380. PETROVIC A. — Coloration différentielle des cellules α et β de la préhypophyse par la seule fuchsine acide. *C.R. Ass. Anat.*, 1954, n° 79, 393-395.

381. PETROVIC A. — Etude cytologique, au microscope électronique, d'explants hypophysaires cultivés *in vitro*. *C.R. Acad. Sci.*, 1959, 249, 14, 1270-1271.
382. PETROVIC A. — Association, en culture organotypique, de fragments de préhypophyse et de corticosurrénale de Cobaye. *C.R. Soc. Biol.*, 1960, 154, 8-9, 1622-1625.
383. PETROVIC A. — Expériences d'association en culture organotypique de fragments préhypophysaires de Cobaye adulte avec la thyroïde embryonnaire de poulet. *Path.-Biol.*, 1961, 9, 5-6, 662-666.
384. PETROVIC A. — Modalités évolutives d'explants préhypophysaires de Cobaye en culture *in vitro*. La notion de « pseudanamorphisme ». *C.R. Ass. Anat.*, 1961, n° 108, 588-598.
385. PETROVIC A. — Fonctions thyroïdienne et corticotrope de la préhypophyse en culture organotypique. *Biol. méd.*, 1962, 51, 3, 299-307.
386. PETROVIC A. — Cytophysiologie de l'adénohypophyse des Mammifères en culture organotypique : fonctions gonadotrope, thyroïdienne et corticotrope. In : *Cytologie de l'adénohypophyse*, Ed. par J. Benoit et C. Da Lage, Paris, Ed. du C.N.R.S., 1963, pp. 121-135.
387. PETROVIC A. — Recherches sur la préhypophyse en culture organotypique : évolution structurale et action sur les organes effecteurs associés *in vitro*. *Arch. Anat., Histol. Embryol.*, 1963, 46, 5/8, 121-191.
388. PETROVITCH A., ARON C. — Action de la folliculine sur la « pars distalis » de la préhypophyse chez le Cobaye femelle hémicastré ou entier. *C.R. Ass. Anat.*, 1953, n° 74, 407-414.
389. PETROVIC A., KAYSER C. — Etude de l'activité gonadotrope de la préhypophyse du Hamster (*Cricetus cricetus*) en hiver et en été. *C.R. Soc. Biol.*, 1956, 150, 11, 1990-1992.
390. PETROVIC A., PORTE A. — Sur les modifications ultrastructurales de la préhypophyse de Cobaye adulte sous l'action d'extraits embryonnaires en culture organotypique. *C.R. Soc. Biol.*, 1961, 155, 8, 1690-1694.
391. PETROVIC A., PORTE A., STOECKEL M.E., HEUSNER A. — Etude au microscope électronique d'homogreffons préhypophysaires intraoculaires chez le Rat adulte normal. *Gen. comp. Endocrinol.*, 1963, 3, 6, 725-726.
392. PETROVIC A., PORTE A., STOECKEL M.E., HEUSER A. — Caractères ultrastructuraux de l'homogreffon adénohypophysaire intra-oculaire chez le Rat normal. *C.R. Soc. Biol.*, 1963, 157, 2, 368-370.
393. PEYRE A., HERLANT M. — Les modifications cytologiques de l'antéhypophyse du Desman (*Galemys pyrenaicus* G.). *C.R. Acad. Sci.*, 1961, 252, 3, 463-465.

394. PEYRE A., HERLANT M. — Corrélations hypophyso-génitales chez la femelle du Minioptère (*Miniopterus schreibersii* B.). *Gen. comp. Endocrinol.*, 1963, 3, 6, 726-727.
395. PEYRE A., HERLANT M. — Ovo-implantation différée et corrélations hypophyso-génitales chez la femelle de Minioptère (*Miniopterus schreibersii* B.). *C.R. Acad. Sci.*, 1963, 257, 2, 524-526.
396. QUÉNUM A. — Les types cellulaires pituitaires et leurs localisations chez *Cricetomys gambianus*. *C.R. Soc. Biol.*, 1961, 155, 2, 396-398.
397. QUÉNUM A. — Signification histo-fonctionnelle de quelques types cellulaires pituitaires de *Cricetomys gambianus*. *C.R. Soc. Biol.*, 1962, 156, 4, 712-716.
398. QUÉNUM A., HERLANT M. — Etude des cellules corticotropes dans diverses conditions expérimentales chez le Rat de Gambie (*Cricetomys gambianus*). *C.R. Acad. Sci.*, 1964, 258, 6, 1902-1904.
399. RACADOT J. — Rapports entre les volumes de la pars nervosa de l'hypophyse et des diverses parties de la glande pituitaire au cours du développement de quelques mammifères. *C.R. Ass. Anat.*, 1948, n° 55, 323-329.
400. RACADOT J. — Cytogénèse de la glande pituitaire chez quelques mammifères. *Thèse Méd. Nancy*, 1949, 140 pages.
401. RACADOT J. — La différenciation des cellules pituitaires au cours du développement. *Arch. Anat. micr.*, 1949, 38, 4, 318-352.
402. RACADOT J. — Sur la nature des cellules pituitaires à granulations β . *C.R. Soc. Biol.*, 1949, 143, 5-6, 422-423.
403. RACADOT J. — Acidophilie et basophilie des éléments de la glande pituitaire. *C.R. Soc. Biol.*, 1949, 143, 5-6, 423-425.
404. RACADOT J. — Rapports entre les ébauches glandulaires et nerveuses du complexe pituito-hypophysaire au cours du développement. *C.R. Soc. Biol.*, 1949, 143, 5-6, 437-438.
405. RACADOT J. — Participation du lobe intermédiaire à l'élaboration de substances interstitielles de l'hypophyse. *Rev. Méd. Nancy*, 1953, 78, 580-584.
406. RACADOT J. — Réaction de la pars intermedia et des diverses substances interstitielles du complexe hypophysaire à la technique de Mac Manus-Hotchkiss. *C.R. Soc. Biol.*, 1953, 147, 13-14, 1269-1272.
407. RACADOT J. — Variations de la chromophilie des cellules pituitaires en fonction du mode de pénétration du fixateur. *C.R. Ass. Anat.*, 1954, n° 79, 383-388.
408. RACADOT J. — Mise en évidence de lipides complexes au niveau de l'hypophyse après inclusion à la paraffine. *C.R. Soc. Biol.*, 1954, 148, 1-2, 167-170.

409. RACADOT J. — Reproduction mitotique des cellules pituitaires α durant le post-partum chez le Cobaye et le Rat. *C.R. Ass. Anat.*, 1955, n° 87, 1094-1095.
410. RACADOT J. — Soudanophilie et réaction au P.A.S. de la zone de Golgi des cellules pituitaires. *C.R. Ass. Anat.*, 1955, n° 87, 1096-1097.
411. RACADOT J. — Localisation des cellules pituitaires β et δ chez le Rat et le Porc. *C.R. Ass. Anat.*, 1955, n° 87, 1098-1099.
412. RACADOT J. — Les cellules thyroïdostimulantes du lobe antérieur de l'hypophyse chez le Chat. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1959, 20, 4, 550-555.
413. RACADOT J. — L'hypophyse du Hamster après traitement prolongé par les œstrogènes. *C.R. Ass. Anat.*, 1959, n° 104, 682-687.
414. RACADOT J. — L'action de la réserpine sur le lobe antérieur de l'hypophyse du Cobaye. 1^{re} Cong. Eur. Anat. (Anat. Anz.), 1960-1961, 109, 604-608.
415. RACADOT J. — Nouvelles recherches sur les types cellulaires du lobe antérieur de l'hypophyse du Chat. *C.R. Ass. Anat.*, 1961, n° 109, 680-685.
416. RACADOT J. — Sur la mise en évidence des types cellulaires adénohypophysaires par la méthode de Herlant au bleu d'alizarine acide. *Bull. Micr. appl.*, 1962, 12, 1, 16-20.
417. RACADOT J. — Les types cellulaires du lobe antérieur de l'hypophyse des Mammifères. *Biol. méd.*, 1962, 51, 2, 166-171.
418. RACADOT J. — Mise en évidence histochimique d'acide sialique dans l'adénohypophyse. *C.R. Soc. Biol.*, 1963, 157, 3, 486-489.
419. RACADOT J. — Contribution à l'étude des types cellulaires du lobe antérieur de l'hypophyse chez quelques Mammifères. In : *Cytologie de l'adénohypophyse*, Ed. par J. Benoit et C. Da Lage, Paris, Ed. du C.N.R.S., 1963, pp. 33-48.
420. RACADOT J. — Modifications cytologiques du lobe antérieur de l'hypophyse de la brebis au cours du post-partum. *C.R. Soc. Biol.*, 1963, 157, 4, 729-732.
421. RACADOT J. — L'origine cytologique de l'hormone corticotrope de l'hypophyse chez le Chat impubère. *C.R. Soc. Biol.*, 1963, 157, 11, 1931-1934.
422. RACADOT J. — Mise en évidence des cellules corticotropes de l'adénohypophyse chez le Chat impubère traité par des inhibiteurs de la stéroïdogénèse. *C.R. Acad. Sci.*, 1963, 257, 13, 1970-1973.
423. RACADOT J. — Les types cellulaires du lobe antérieur de l'hypophyse en relation avec la fonction gonadotrope chez le Hamster mâle normal ou traité par les œstrogènes. *C.R. Ass. Anat.*, 1964, n° 120, 1145-1152.

424. RACADOT J. — Reproduction des cellules glandulaires. *Biol. méd.*, 1964, 53, 6, 700-727.
425. RACADOT J., BESSON S. — Excrétion de colloïde P.A.S. positive dans la fente pituitaire après perfusion vasculaire de liquide à basse tension superficielle. *C.R. Ass. Anat.*, 1954, n° 79, 389-392.
426. RACADOT J., HERLANT M. — Le lobe antérieur de l'hypophyse chez la Chatte durant la gestation et l'allaitement. *C.R. Acad. Sci.*, 1956, 243, 19, 1447-1449.
427. RACADOT J., HERLANT M. — Les types cellulaires du lobe antérieur de l'hypophyse de la Chatte au cours de la gestation et de la lactation. *C.R. Ass. Anat.*, 1958, n° 100, 905-910.
428. RACADOT J., HERLANT M. — L'action de l'amphénone sur l'hypophyse du Chat imputère. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1960, 21, 6, 828-836.
429. RACADOT J., PREVOST J., BARBARIN Y. — Contribution à la cytologie du lobe antérieur de l'hypophyse chez le Phoque de Weddell, *Leptonychotes weddelli*. 1^{er} *Symposium de Biologie Antarctique*, Paris, 1962. Paris, Hermann, 1964, pp. 513-522.
430. REBEL A. — Etude cytologique de la préhypophyse par l'al-déhyde-fuchsine de Gomori : sa contribution à la connaissance des relations entre l'hypophyse et la thyroïde. *Thèse Méd., Strasbourg*, 1960, 126 pages.
431. REBEL A., MARESCAUX J. — Recherche, par la méthode des greffes intrathyroïdiennes, sur l'origine de la thyroïdostimuline préhypophysaire. *C.R. Soc. Biol.*, 1958, 152, 4, 810-812.
432. REBEL A., MARESCAUX J. — Recherches sur la localisation de la fonction thyroïdienne au niveau de la *pars distalis* de la glande pituitaire chez le Cobaye : modifications cytologiques observées après thyroïdectomie. *C.R. Soc. Biol.*, 1960, 154, 6, 1309-1311.
433. REISS P. — L'appareil de Golgi dans les cellules glandulaires de l'hypophyse. Polarité fonctionnelle et cycle sécrétoire. *C.R. Soc. Biol.*, 1922, 87, II, 255-256.
434. ROBYN C., BOSSAERT Y., HUBINONT P.-O., PASTEELS J.-L., HERLANT M. — Détection des cellules LH dans l'hypophyse humaine par une réaction d'immunofluorescence. *C.R. Acad. Sci.*, 1964, 259, 5, 1226-1228.
435. ROGOWITCH N. — Sur les effets de l'ablation du corps thyroïde chez les animaux. *Arch. Physiol. norm. et path.*, 1888, 20, 4^e série, 2, 419-467.
436. ROMANI J.D. — Données récentes sur l'histologie et l'histo-physiologie du lobe antérieur de l'hypophyse. *Gaz. Hôp. (Paris)*, 1954, 127, 30, 705-706.
437. ROMIEU M., STAHL A. — Les phosphatases alcalines dans l'hypophyse. *C.R. Ass. Anat.*, 1949, n° 59, 605-611.

438. ROMIEU M., STAHL A., COTTE G. — Les phosphatases alcalines de l'hypophyse de l'Homme. *C.R. Soc. Biol.*, 1952, 146, 5-6, 461-463.
439. ROMIEU M., STAHL A., OCCELLI R. — Nature et signification des cellules basophiles qui envahissent la neurohypophyse chez l'Homme. *C.R. Soc. Biol.*, 1952, 146, 7-8, 585-587.
440. ROMIEU M., STAHL A., SEITE R. — Les phosphatases alcalines dans l'hypophyse du Chat et leur présence au niveau de l'appareil de Golgi des cellules de l'antéhypophyse. *Arch. Anat., Histol. Embryol.*, 1951-1952, 34, 1-8, 369-376.
441. ROMIEU M., STAHL A., SEITE R. — Les phosphatases alcalines dans l'hypophyse du Chat. Etude histochimique. *C.R. Soc. Biol.*, 1951, 145, 5-6, 415-416.
442. ROUSSELOT G. — Essai sur les relations de la thyroïde et de l'hypophyse. *Thèse Méd., Paris*, 1909-1910, 103 pages.
443. SAINT-REMY G. — Contribution à l'histologie de l'hypophyse. *Arch. Biol.*, 1892, 12, 4, 425-434.
444. SAINT-REMY G. — Sur l'histologie de la glande pituitaire. *C.R. Acad. Sci.*, 1892, 114, 13, 770-771.
445. SENTEIN P., TUCHMANN-DUPLESSIS H. — Mise en évidence des mitoses dans l'hypophyse du Cobaye par l'action de la colchicine. Variation de l'activité divisionnelle à l'état normal et après injections d'hormone gonadotrope. *Montpellier méd.*, 1943, 23-24, 2, 163-164.
446. SIGURET A. — Contribution à l'étude histologique de l'hypophyse pendant la gestation. *Thèse Méd. Paris*, 1912-1913, 60 pages.
447. SIMONNET H., THIEBLOT L., MELIK T., SEGAL V. — Influence de l'épiphyséctomie sur la structure de l'hypophyse. *C.R. Ass. Anat.*, 1953, n° 72, 126-129.
448. SKOWRON S., RAPACZ K. — Influence du méthylthiouracile sur la structure histologique de l'hypophyse du Lapin. *C.R. Soc. Biol.*, 1947, 141, 21-22, 1110-1114.
449. SKOWRON S., ZAJACKEK S. — Modifications histologiques des glandes endocrines durant le cycle annuel chez le Hérisson. *C.R. Soc. Biol.*, 1947, 141, 21-22, 1105-1107.
450. SOULAIRAC A., DESCLAUX P. — Modifications hypophysaires après lésions hypothalamiques. Action de la phloridzine. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1947, 8, 4, 343-346.
451. SOULAIRAC A., DESCLAUX P. — Les modifications endocriniennes au cours du diabète alloxanique du Rat. Leur parallélisme avec les variations du comportement et les variations physiologiques. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1948, 9, 4, 333-342.

452. SOULAIRAC A., DESCLAUX P., TEYSSEYRE J. — Modifications endocriniennes après lésions hypothalamiques expérimentales chez le Rat. *C.R. Ass. Anat.*, 1954, n° 79, 369-373.
453. SOULAIRAC A., DESCLAUX P., SOULAIRAC M.L., TEYSSEYRE J. — Action de la corticostimuline sur le comportement sexuel du rat mâle normal et étude concomitante des modifications du système nerveux central et de l'hypophyse antérieure. *J. Physiol. (Paris)*, 1953, 45, 3, 527-531.
454. SOULAIRAC A., DESCLAUX P., TEYSSEYRE J., CHANÉAC H. — Action endocrinienne du para-oxy-propio-phénone. *C.R. Ass. Anat.*, 1950, n° 63, 474-476.
455. SOULAIRAC A., TEYSSEYRE J., SOULAIRAC M.L. — Action de l'administration chronique de cortisone sur le comportement sexuel du rat mâle. Effets concomitants sur le système nerveux et sur différentes glandes endocrines. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1955, 16, 4, 694-701.
456. SOYER C. — Etudes sur l'hypophyse. *Arch. Anat. micr.*, 1912, 14, 1, 145-308.
457. STERZI G. — Sur la structure de l'hypophyse chez les Vertébrés. *Arch. ital. Biol.*, 1905, 43, 2, 329-332.
458. STEWART F.W. — Sur les relations unissant entre elles les diverses formes cellulaires du lobe antérieur de l'hypophyse. *C.R. Soc. Biol.*, 1921, 84, I, 49-50.
459. STUTINSKY F., BONVALLET M., DELL P. — Les modifications hypophysaires au cours du diabète insipide expérimental chez le Chien. 2° partie. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1950, 11, 1, 1-11.
460. STUTINSKY F., MIALHE P. — Effets de la pancréatectomie sur le complexe hypothalamo-hypophysaire du Rat mâle. *C.R. Ass. Anat.*, 1964, n° 120, 1249-1256.
461. STUTINSKY F., PORTE A., STOECKEL M. — Sur les modifications ultrastructurales de la pars tuberalis du Rat après hypophysectomie. *C.R. Acad. Sci.*, 1964, 259, 10, 1765-1767.
462. STUX M. — Action de la cortisone, désoxycorticostérone et corticotrophine sur la concentration sanguine en thyrotrophine et sur les cellules thyrotropes hypophysaires du Rat normal ou surrénalectomisé. *C.R. Soc. Biol.*, 1956, 150, 11, 2018-2019.
463. TAVARES DE SOUSA A. — Sur la présence et la signification de cellules avec granulations tannophiles dans l'hypophyse cérébrale du bœuf. *Folia anat. Coimbra*, 1936, 11, 1, 10.
464. TAVARES DE SOUSA A. — Encore sur les cellules à granulations tannophiles de l'hypophyse de bœuf. *Folia anat. univ. Coimbra*, 1938, 13, 1-8.

465. TAVARES DE SOUSA A. — La méthode tanno-ferrique et ses modifications dans l'étude de l'hypophyse. *Trav. centr. estud. micr. Porto*, 1942, 2, 171.
466. TAVARES DE SOUSA A. — Sur le chondriome des cellules acido-philés de l'hypophyse. *Folia anat. univ. Coimbra*, 1942, 17, n° 11, 7 p.
467. TAVARES DE SOUSA A. — Sur le chondriome des cellules acido-philés de l'hypophyse. *C.R. Ass. Anat.*, 1949, n° 59, 727-729.
468. TAVARES DE SOUSA A. — Sur l'identification des deux types de cellules gonadotropes dans l'hypophyse du Chat. *Anat. Anz.*, 1961, 109, 5, 397-399.
469. THERET C. — Synapses et boutons terminaux végétatifs dans l'adénohypophyse du Rat. In : 5° *Int. Cong. Electr. Micr.*, Philadelphie, 1962, Acad. Press. Ed., New-York-London, 1962, 26×19, n° U-6 (2 p.).
470. THERET C., RENAULT H. — Microscopie électronique des cellules adénohypophysaires dites à prolactine chez la Ratte Wistar dans divers états physiologiques et expérimentaux. *C.R. Acad. Sci.*, 1964, 259, 20, 3618-3619.
471. THERET C., RENAULT H. — Modifications ultrastructurales de l'adénohypophyse tumorale après radiothyroïdectomie. *C.R. Acad. Sci.*, 1964, 259, 21, 3838-3839.
472. THERET C., RENAULT H. — Morphocinèses différentes de tumeurs thyroïdotropes après radiothyroïdectomie et addition de cancérogènes chimiques. *C.R. Soc. Biol.*, 1964, 158, 11, 1990-1992.
473. THERET C., RENAULT H. — L'ultrastructure de tumeurs thyroïdotropes adénohypophysaires expérimentales après radiothyroïdectomie. *Bull. du Cancer*, 1964, 51, 4, 505-534.
474. THERET C., TAMBOISE E. — Etude ultrastructurale des rapports expérimentaux entre les cellules alpha et des fibres neurovégétatives dans l'adénohypophyse du rat. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1963, 24, 3, 421-440.
475. THERET C., TAMBOISE E. — Formations ciliaires observées au microscope électronique dans des cellules sécrétoires néoformées de l'adénohypophyse et du pancréas endocrine. *C.R. Acad. Sci.*, 1963, 256, 9, 2025-2027.
476. THERET C., RENAULT H., TAMBOISE E. — Rôle cyto-informateur de formations ciliaires dans l'hormonogénèse somatotrope durant la régénération ou la cancérisation adénohypophysaire expérimentale. *C.R. Soc. Biol.*, 1964, 158, 11, 1992-1994.
477. TUCHMANN H. — Modifications de la structure histologique de l'hypophyse de cobaye normal et castré à la suite d'injections hormonales. *C.R. Soc. Biol.*, 1937, 125, II, 635-638.

478. TUCHMANN-DUPLESSIS H. — Répercussions de l'éclairement prolongé sur l'activité physiologique et la structure histologique de l'hypophyse de Cobaye. *Montpellier méd.*, 1943, 23-24, 3, 243.
479. TUCHMANN-DUPLESSIS H. — Interprétation physiologique de diverses images cytologiques de l'hypophyse. *C.R. Soc. Biol.*, 1943, 137, 13-14, 575-576.
480. TUCHMANN-DUPLESSIS H. — Une technique de coloration commode pour la numération des cellules glandulaires de l'hypophyse. *Bull. Hist. appl.*, 1947, 24, 9, 180-181.
481. TUCHMANN-DUPLESSIS H. — Présentation d'une nouvelle technique de coloration pour l'hypophyse. *C.R. Ass. Anat.*, 1949, n° 55, 440-441.
482. TUCHMANN-DUPLESSIS H. — Action de la surrénalectomie sur la structure et le fonctionnement de l'hypophyse du Rat. *Bull. Hist. appl.*, 1950, 27, 6, 89-99.
483. TUCHMANN-DUPLESSIS H. — Répercussions de la surrénalectomie et de l'injection d'acétate de désoxycorticostérone sur l'hypophyse du Rat. *C.R. Soc., Biol.*, 1950, 144, 3-4, 250-251.
484. TUCHMANN-DUPLESSIS H. — Signification physiologique de la structure cytologique de l'hypophyse du Rat surrénalectomisé et du Rat traité par l'acétate de désoxycorticostérone. *C.R. Soc. Biol.*, 1950, 144, 7-8, 508-509.
485. TUCHMANN-DUPLESSIS H. — Modifications antéhypophysaires en rapport avec la sécrétion corticotrope. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1951, 12, 5, 742-751.
486. TUCHMANN-DUPLESSIS H. — Rôle de la surrénale dans la régulation de la sécrétion antéhypophysaire corticotrope. *Presse méd.*, 1951, 59, 82, 1749-1752.
487. TUCHMANN-DUPLESSIS H. — Corrélations hypophyso-surrénales chez le Rat. *C.R. Ass. Anat.*, 1951, n° 63, 496-500.
488. TUCHMANN-DUPLESSIS H. — Action de la cortisone sur le système hypophyso-surrénalien du Rat. *C.R. Soc. Biol.*, 1951, 145, 7-8, 559-562.
489. TUCHMANN-DUPLESSIS H. — Modifications hypophyso-surrénales du Rat traité par la cortisone. *C.R. Acad. Sci.*, 1951, 232, 16, 1610-1612.
490. TUCHMANN-DUPLESSIS H. — L'influence de quelques substances sur le système hypophyso-surrénalien du Rat. *C.R. Ass. Anat.*, 1953, n° 74, 424-430.
491. TUCHMANN-DUPLESSIS H. — Sur les propriétés antigonadiques des dérivés de l'oestradiol. *C.R. Ass. Anat.*, 1954, n° 79, 456-460.
492. TUCHMANN-DUPLESSIS H. — Etude des glandes endocrines des anencéphales. Déduction sur les corrélations hypophyso-nerveuses du fœtus humain. *Biol. Néonat.*, 1959-60, 1-2, 8-32.

493. TUCHMANN-DUPLESSIS H. — Les corrélations hypophyso-surré-
naliennes dans l'anencéphalie humaine. *C.R. Ass. Anat.*,
1961, n° 109, 759-762.
494. TUCHMANN-DUPLESSIS H., ASCHKENASY-LELU P. — Basophilie
et augmentation du pouvoir gonadotrope de l'hypophyse
de la Ratte en hyperprotéose. *C.R. Soc. Biol.*, 1948, 142,
7-8, 472-474.
495. TUCHMANN-DUPLESSIS H., ASCHKENASY-LELU P. — Variations
du pouvoir gonadotrope de l'hypophyse du rat en hyper-
thyroïse. *C.R. Ass. Anat.*, 1948, n° 55, 381-389.
496. TUCHMANN-DUPLESSIS H., ASCHKENASY-LELU P. — L'influence
de l'âge sur les réactions hypophyso-génitales de la
Ratte au régime hyperprotidique. *C.R. Soc. Biol.*, 1948,
142, 11-12, 797-799.
497. TUCHMANN-DUPLESSIS H., LABAT J. — Répartition des acides
nucléiques au niveau du lobe antérieur de l'hypophyse
de la Souris blanche. *C.R. Soc. Biol.*, 1946, 140, 4, 240-
242.
498. TUCHMANN-DUPLESSIS H., LARROCHE J. — Anencéphalie et
atrophie corticosurrénale. *C.R. Soc. Biol.*, 1958, 152, 2,
300-302.
499. TUCHMANN-DUPLESSIS H., LEVASSEUR C. — Modifications hypo-
physaires du Rat traité par des œstrogènes. *Montpellier
méd.*, 1952, 41-42, 10, 1172.
500. TUCHMANN-DUPLESSIS H., MERCIER-PAROT L. — Inhibition de
l'activité gonadique du rat par deux stéroïdes de syn-
thèse. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1953, 14, 6, 939-947.
501. TUCHMANN-DUPLESSIS H., MERCIER-PAROT L. — Action de
l'acide 1-méthyl-bis-déhydro-doïsynolique sur le système
endocrine et la repousse des poils du Rat. *C.R. Soc. Biol.*,
1952, 146, 11-12, 919-921.
502. TUCHMANN-DUPLESSIS H., MERCIER-PAROT L. — Structure et
activité thyroïdienne de l'antéhypophyse. *C.R. Soc. Biol.*,
1953, 147, 11-12, 954-957.
503. TUCHMANN-DUPLESSIS H., MERCIER-PAROT L. — La valeur
thyroïdienne de l'hypophyse du Rat dans différentes
conditions expérimentales. *C.R. Ass. Anat.*, 1955, n° 86,
721-726.
504. TUCHMANN-DUPLESSIS H., MERCIER-PAROT L. — Répercussions
d'un inhibiteur de la monoamine-oxydase, la niamide,
sur l'appareil hypophyso-génital et la cortico-surrénale
de la Ratte. *C.R. Acad. Sci.*, 1961, 252, 24, 3882-3883.
505. TUCHMANN-DUPLESSIS H., MERCIER-PAROT L. — Répercussions
de deux neuroleptiques sur le cycle œstral de la ratte.
C.R. Ass. Anat., 1964, n° 120, 1312-1314.
506. WALLART J. — Essais de coloration de l'hypophyse. *Bull. Hist.
appl.*, 1939, 16, 6, 149-152.
507. ZAJACZEK S., KAMINSKI Z. — Réactions des glandes endocrines
sous l'influence d'injections hormonales. *C.R. Soc. Biol.*,
1947, 141, 21-22, 1104-1105.

DEUXIEME PARTIE

Acromégalie

508. ABADIE, PAULY, BARGUES R. — Un cas d'acromégalie par adéno-épithéliome du lobe antérieur de l'hypophyse. *J. Méd. Bordeaux*, 1933, 110, 20 mai, 391-392.
509. ALQUIER L., SCHMIERGELD. — Deux tumeurs de l'hypophyse. Etude histologique. *Encéphale*, 1907, 2, 5, 536-543.
510. ANGELSTEIN I. — Beitrag zur Pathogenese der Akromegalie. *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1953, 170, 4, 337-348.
511. ARNOLD J. — Weitere Beiträge zur Akromegaliefrage. *Virchows Arch. path. Anat.*, 1894, 135, 1, 1-78.
512. BAILEY P. — Hypophysial adenomas. In : *Intracranial tumors*, Springfield. Illinois. U.S.A., C.C. Thomas Ed., 1948, pp. 89-112.
513. BAILEY P. — L'acromégalie et son histoire. *Rev. neurol.*, 1952, 86, 6 bis, 741-745.
514. BAILEY P., CUSHING H. — VII. The microscopical structure of the adenomas in acromegalic dyspituitarism (fugitive acromegaly). *Amer. J. Path.*, 1928, 4, 6, 545-563.
515. BAILEY P., DAVIDOFF L.M. — Concerning the microscopic structure of the hypophysis cerebri in acromegaly (based on a study of tissues removed at operation from 35 patients). *Amer. J. Path.*, 1925, 1, 2, 185-207.
516. BALLET G., LAIGNEL-LAVASTINE. — Note sur l'hyperplasie des glandes à sécrétion interne (hypophyse, thyroïde et surrénales) trouvée à l'autopsie d'une acromégalique. *Rev. neurol.*, 1904, 12, 9 juil., 793-795.
517. BALLET G., LAIGNEL-LAVASTINE. — Un cas d'acromégalie avec lésions hyperplasiques du corps thyroïde et des capsules surrénales. *Nouv. Iconogr. Salpêtr.*, 1905, 18, 176-193.
518. BALLET G., LAIGNEL-LAVASTINE. — Nouveau cas d'acromégalie avec autopsie. *Encéphale*, 1912, 12, 1, 1-5.
519. BARRETT A.M. — Spinal-cord degeneration in a case of acromegaly with tumor of the pituitary region. *Am. J. Med. Sci.*, 1906, 131, 2, 246-255.
520. BAUDOUIN A., PUECH P. — Syndrome acromégalique apparu au cours d'une tumeur de l'angle ponto-cérébelleux. Adénome acidophile de l'hypophyse (des syndromes neurohypophysaires au cours des tumeurs intracrâniennes non hypophysaires). *Rev. neurol.*, 1934, 2, 6, 816-823.

(3) Les références présentées ici permettent de reconstituer une bibliographie complète sur le sujet.

521. BENDA C. — Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie der menschlichen Hypophysis cerebri. *Berl. klin. Wschr.*, 1900, 37, 52, 1205-1210.
522. BENDA C. — Ueber der normalen Bau und einige pathologische Veränderungen der menschlichen Hypophysis cerebri. *Arch. Anat. Physiol.*, 1900, 3, 373-380.
523. BENDA C. — Die mikroskopischen Befunde bei vier Fällen von Akromegalie. *Dtsch. med. Wschr.*, 1901, 27, 32, 537-539.
524. BLEIBTREU L. — Ein Fall von Akromegalie (Zerstörung der Hypophysis durch Blutung). *Münch. med. Wschr.*, 1905, 52, 43, 2079-2080.
525. BOCCIA D., PALAZZO R. — Dispituitarismo a tipo acromegalico y adiposidad por adenome hipofisario. *Rev. Sud-Amer. Endocr.*, 1930, 13, 630-652.
526. BREITNER E. — Zur Casuistik der Hypophysistumor. *Virchows Arch. path. Anat.*, 1883, 93, 2, 367-376.
527. BRILMAYER H., MARGUTH F., MÜLLER W. — Das Mischtypadenom und seine Abgrenzung gegen den chromophoben Hypophysentumor. *Acta Neuroveg.*, 1957, 15, 4-5, 352-373.
528. BRION S., FANJOUX J. — Histologie des adénomes hypophysaires. In : GUIOT G., *Adénomes hypophysaires*. Masson Ed., Paris, 1958, pp. 143-156.
529. BRISSAUD E. — Sur les rapports réciproques de l'acromégalie et du gigantisme. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 1896, 13, 15 mai, 443-449.
530. BRISSAUD E., MEIGE M. — Gigantisme et acromégalie. *Rev. scient.*, 1895, 3, 330-336.
531. CAGNETTO G. — Sulla relazione anatomica fra acromegalia e tumor ipofisario. *Sperimentale*, 1903, 57, oct., 744.
532. CAGNETTO G. — Zur Frage der anatomischen Beziehung zwischen Akromegalie und Hypophysistumor. *Virchows Arch. path. Anat.*, 1904, 176, 1, 115-168.
533. CAGNETTO G. — Neuer Beitrag zum Studium der Akromegalie mit besonderer Berücksichtigung der Frage nach dem Zusammenhang der Akromegalie mit Hypophysengeschwülsten. *Virchows Arch. path. Anat.*, 1907, 187, 2, 197-244.
534. CAGNETTO G. — Ipofisi e acromegalia. *Arch. Sc. med.*, 1907, 31, 3, 80-98.
535. CARBONE T. — Struma adenomatosa della ipofisi senza fenomeni acromegalici. *Gazz. med. ital.*, 1902, 103, 171-176.
536. CARNOT P., CAROLI J. — Hyperpituitarisme, acromégalie et diabète bronzé. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 1937, 53, 22, 929-935.
537. CARNOT, RATHERY, DUMONT. — Acromégalie ; diabète ; tumeur hypophysaire. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 1913, 35, 3° s., 2 mai, 921-935.

538. CAUGHEY J.E. — Hypogonadism and pituitary tumours ; report of a case of dystrophie myotonine with hypogonadism and acromegaly. *New Zealand Med. J.*, 1958, 57, 321, 482-486.
539. CHADWICK A., FOLLEY S.J., GEMZELL C.A. — Lactogenic activity of human pituitary growth hormone. *Lancet*, 1961, 2, 29 juil., 241-243.
540. CIPRIANI C., MORACCHINI R., ROTTA C. — Diabete insipido et diabete mellito in acromegalica con struma, adenoma dell'ipofisi e sclerosi del pancreas. *Arch. Sc. med.*, 1929, 53, 22, 337-368.
541. CLAUDE H., BAUDOUIN A. — Etude histologique des glandes à sécrétion interne dans un cas d'acromégalie. *C.R. Soc. Biol.*, 1911, 71, 25, 75-78.
542. COSTELLO R.T. — Sub clinical adenomas of the pituitary gland. *Proc. Mayo Clin.*, 1935, 10, 449-453, et *Amer. J. Path.*, 1936, 12, 205-216.
543. COSTERO I., BERDET H. — Estudio anatomico de 135 tumores de la hipofisis y del tracto hipofisario. *Monogr. n° 1, Soc. Medica del General Hospital, Mexico*, 31 mai 1939.
544. COURJON J. — Formes anatomo-cliniques des tumeurs de l'hypophyse. *Thèse Méd., Lyon*, 1947, n° 153, 184 pages, et Maloine Ed., Paris, 1948, 176 pages.
545. CUSHING H., DAVIDOFF L.M. — The Pathological findings in four Autopsied cases of Acromegaly with a discussion of their Significance. *Monograph 22 of the Rockefeller Institute for Medical Research, New-York*, 23 avril 1927, 131 pp.
546. DAVIDOFF L.M. — Studies in acromegaly. II. Historical note. *Endocrinology*, 1926, 10, sept.-oct., 453-460.
547. DAVIDOFF L.M. — Studies in acromegaly. III. The anamnesis and symptomatology in 100 cases. *Endocrinology*, 1926, 10, sept.-oct., 461-483.
548. DECHAUME J., GIRARD P.F., COURJON J. — Contribution à la classification des tumeurs hypophysaires. Les adénomes à formule cytologique mixte de l'hypophyse. *J. Méd. Lyon*, 1946, 27, 20 févr., 151-154.
549. DEL CASTILLO E.B., CAUL H. — Adenoma mixto de la hipofisis ; síndrome de Dott y Bailey. *Semana Medica*, 1937, 2, 1497-1502.
550. DOTT N.M., BAILEY P. — A consideration of the hypophysial adenomata. *Brit. J. Surg.*, 1925-1926, 13, 50, 314-366.
551. DUFRANE A., LAUNOIS P.E., ROY P. — Les relations du gigantisme et de l'acromégalie expliquées par l'autopsie du géant Constantin. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 1903, 20, 3° s., 8 mai, 513-519. ..

552. DUSCHESNEAU G. — Contribution à l'étude anatomique et clinique de l'acromégalie et en particulier d'une forme amyotrophique de cette maladie. *Thèse Méd., Lyon*, 1891, 60, n° 633.
553. ELIEL L.P., PEARSON O.H. — The metabolic effects of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in a patient with Cushing's syndrome and acromegaly. *J. Clin. Endocr.*, 1951, 11, 9, 913-925.
554. ERDHEIM J. — Ueber einen Hypophysentumor von ungewöhnlichem Sitz. *Beitr. path. Anat.*, 1909, 46, 1, 233-240.
555. ERDHEIM J. — Ueber das eosinophile und basophile Hypophysenadenom. *Frankfurt. Z. Path.*, 1910, 4, 1, 70-86.
556. ERDHEIM J. — Pathologie der Hypophysengeschwülste. *Ergeb. allg. Path. Anat.*, 1925-1926, 21, 2, 482-561.
557. ERDHEIM J., STUMME E. — Ueber die Schwangerschaftsveränderung der Hypophyse. *Beitr. path. Anat.*, 1909, 46, 1, 1-132.
558. FERRAND M. — Un nouveau cas d'acromégalie avec autopsie. *Rev. neurol.*, 1901, 9, 5, 271-273.
559. FISCHER B. — Anatomische Untersuchung eines Falles von Akromegalie. *Münch. med. Wschr.*, 1905, 52, 13, 622.
560. FLAUM G., RALLI E.P. — A case of acromegaly studied during the course of the disease and at autopsy. *Endocrinology*, 1940, 26, 2, 229-235.
561. FRÄENKEL A., STADELMANN E., BENDA C. — Klinische und anatomische Beiträge zur Lehre von der Akromegalie. *Dtsch. med. Wschr.*, 1901, 27, 31, 513-517 ; 32, 536-537 ; 33, 564-566.
562. FRIEDRICH W. — Hypernephroides carcinom nach Thorotrastanwendung und eosinophiles Adenom der Hypophyse. *Z. Krebsforsch.*, 1960, 63, 5, 456-459.
563. FRITSCHKE, KLEBS E. — Ein Beitrag zur Pathologie des Riesenhypophysenadenoms. Klinische und pathologisch Anatom. Untersuchungen. *Leipz.*, 1884, F.C.W. Vogel, 99 pages.
564. FURNIVALL P. — Pathological report of a case of acromegaly, with the analysis of the results of 49 postmortem examinations on cases of acromegaly. *Tr. Path. Soc.*, 1898, 49, 204-217.
565. GAUSSEL. — Un cas d'acromégalie avec lésion de l'hypophyse et de la selle turcique. *Nouv. Iconogr. Salpêtr.*, 1906, 19, 391-397.
566. GILBERT-DREYFUS, ZARA M., FRANK J.L. — Deux cas de pan-hyperpituitarisme. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1951, 12, 6, 1052-1056.
567. GIRAUD G., BERT J.M. — Acromégalie par adénome acidophile de l'antéhypophyse. *C.R. Soc. Sc. Méd. Montpellier*, 1938, 19, 8 juil., 487-491.

568. GOLDBERG M.B., LISSER H. — Acromegaly : a consideration of its course and treatment ; report of 4 cases with autopsies ; pituitary adenoma. *J. Clin. Endocr.*, 1942, 2, 8, 477-501.
569. GORDON D.A., HILL F.M., EZRIN C. — Acromegaly : a review of 100 cases. *Canad. Med. Ass. J.*, 1962, 87, 21, 1106-1109.
570. GRANT F.C. — Pituitary tumors. *New York Med. J.*, 1923, 117, 7, 419.
571. GRAVANO L., BIANCHETTI S.L. — Adenoma cromóforo del lóbulo anterior de la hipófisis, con gigantismo y diabetes sacarina (observación anátomo-clínica). *Rev. Asoc. méd. argnt.*, 1939, 53, 991-995.
572. GRINKER J. — Tumor of the hypophysis in a case of acromegaly. *J.A.M.A.*, 1913, 61, 4, 235-238.
573. GUERRINI G. — Di una ipertrofia secondaria sperimentale della ipofisi ; contributo alla patogenesi dell'acromegalia. *Riv. Pat. nerv. ment.*, 1904, 9, 11, 513-530.
574. GUIOT G. et coll. — Adénomes hypophysaires. Paris, 1958, Masson Ed., 276 pages.
575. GUSEK W. — Vergleichende licht- und electronmikroskopische Untersuchungen menschlicher Hypophysadenome bei Akromegalie. *Endokrinologie*, 1962, 42, 5/6, 257-283.
576. HABERFELD W. — Die Rachendachhypophyse, andere Hypophysenganganreste und deren Bedeutung für die Pathologie. *Beitr. path. Anat.*, 1909, 46, 1, 133-232.
577. HAYNES G.O. — Eosinophilic pituitary adenoma. *Med. Bull. Veterans' Adm.*, 1943, 20, 80-81.
578. HERLANT M. — Apport des adénomes hypophysaires chez l'homme au déterminisme des localisations fonctionnelles dans l'hypophyse normale. « *Actualités Endocrinologiques* », 5^e série, 1964, Expansion Scientifique Française Ed., Paris, pp. 41-51.
579. HIRSCH O. — Two different types of gigantism due to similar tumors. Discussion on growth. *Confin. Neurol.*, 1961, 21, 345-356.
580. HUCHARD H., LAUNOIS P.E. — Gigantisme acroméganique. Elargissement de la selle turcique. Hypertrophie primitive et sclérose secondaire de l'hypophyse. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 1903, 20, 3^e s., 11 déc., 1444-1449.
581. HUTCHINSON W. — The pituitary gland as a factor in acromegaly and gigantism. *New York Med. J.*, 1900, 72, 3, 89-100 ; 4, 133-148.
582. JEQUIER M. — Acromégalie et tension artérielle (à propos d'un cas de tumeur hypophysaire). *Ann. Anat. path.*, 1936, 13, 2, 179-188.

583. JENTZER. — Tumeur de l'hypophyse à développement intrasellaire. Hémianopsie bitemporale. Acuité visuelle 1/10. Acromégalie, Opération par voie endoseptale. Guérison. *Bull. Soc. Chirurgie, Paris*, 1924, 50, 26, 958-966.
584. KERNOHAN J.W., SAYRE G.P. — Tumors of the Pituitary Gland and Infundibulum. In : *Atlas of tumor pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C.*, 1956, 10, 36, 81 pages.
585. KIYONO H. — Die Histopathologie der Hypophyse. *Virchows Arch. path. Anat.*, 1926, 259, 2, 388-465.
586. KLOTZ H.P., RACADOT J., OLIVIER L. — Apport des nouvelles données morphologiques à la connaissance des adénomes hypophysaires dans l'acromégalie. *Sem. Hôp. Paris*, 1964, 40, 55/8, 3025-3031.
587. KRAUS E.J. — Die Beziehungen der Zellen des Vorderlappens der menschlichen Hypophyse zueinander unter normalen Verhältnissen und in Tumoren. *Beitr. path. Anat.*, 1914, 58, 1, 159-210.
588. KRAUS E.J. — Die Hypophyse. *Handbuch der Speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, 1926, 8, 810-958.
589. KRAUS J.E. — Neoplastic diseases of the human hypophysis. *Arch. Path.*, 1945, 39, 5, 343-349.
590. KRAUS J.E. — Morphologic aspects and genesis of disorders of adenohypophysis. *Arch. Path.*, 1945, 40, 3, 191-207.
591. KRUMBHAAR E.B. — Enlargement of the hypophysis cerebri and its relation to acromegaly. *Proc. Path. Soc. Philad.*, 1909, 12, 2, 158-173.
592. LAFORET J. — Adenoma mixto (basófilo y eosinófilo) de hipófisis, con hemianopsia bitemporal, síndrome de Cushing y acromegalia. *Rev. ibér. endocr.*, 1958, 5, 27, 335-343.
593. LAUNOIS P.E., ROY P. — Gigantisme et acromégalie ; Autopsie d'un géant acromégalique et diabétique. *Nouv. Iconogr. Salpêtr.*, 1903, 16, 3, 163-180.
594. LAUNOIS P.E., ROY P. — Etudes biologiques sur les Géants. Paris 1904, Masson et Cie Ed., 478 pages.
595. LAURIE H.W.S. — Case of acromegaly, with clinical and post-mortem findings. *Med. J. Australia*, 1937, 1, 133-135.
596. LEWIS D.D. — Hyperplasia of the chromophile cells of the hypophysis as the cause of acromegaly, with report of a case. *Tr. Chic. Path. Soc.*, 1904, 11, 7, 230-237 ; *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 1905, 16, 170, 157-164.
597. LOGEAS A.M. — La galactorrhée. *Thèse Méd., Paris*, 1940, n° 662, 188 pages.
598. MC CORMICK R.V., REED C.E., MURRAY R.H., RAY B.S. — Coexisting Acromegaly and Cushing's syndrome ; discussion of hormone production by pituitary acidophilic cell. *Amer. J. Med.*, 1951, 10, 5, 662-670.

599. MARIE P. — Sur 2 cas d'acromégalie. Hypertrophie singulière non congénitale des extrémités supérieures, inférieures et céphalique. *Rev. Méd. Paris*, 1886, 6, avril, 297-333.
600. MARIE P. — Sur deux types de déformations des mains dans l'acromégalie. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 1896, 13, 3^e s., 1^{er} mai, 413-417.
601. MARIE P., MARINESCO G. — Sur l'anatomie pathologique de l'acromégalie. *Arch. méd. exper. anat. path.*, 1891, 3, 539-565.
602. MARE P., SOUZA-LEITE. — Essays on acromegaly ; with bibliographie and appendix of cases by other authors. London, 1891, Adlard and Son, 188 pp.
603. MASSALONGO R. — Sull' acromegalia. *Riforma med.*, 1892, 8, 3, 74-87.
604. MINKOWSKI O. — Ueber ein Fall von Akromegalie. *Berl. klin. Wschr.*, 1887, 24, 21, 371-374.
605. MITCHELL L.J., LE COUNT E.R. — Report of a necropsy in a case of acromegaly with a critical review of the recorded pathologic anatomy. *New York Med. J.*, 1899, 69, 517, 556-595.
606. MOEHLIG R.C. — Acromegaly. Case report with autopsy findings. *Endocrinology*, 1939, 25, 1, 134-142.
607. MOGENSEN E.F. — Chromophobe adenoma of the pituitary gland. A follow-up study on 60 surgical patients with special reference to endocrine disturbances. *Acta Endocr.*, 1957, 24, 2, 135-152.
608. MÜLLER W. — Chromophobes Adenom oder Ependymom ? *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1953, 171, 99-101.
609. MÜLLER W. — Zur Frage der hypophysären Tumoren vom Mischtyp. *Acta neuroveg.*, 1954, 8, 4, 451-465.
610. MÜLLER W., WALTER W. — Zur Frage der Gefässversorgung in den Adenomen der Hypophyse. *Acta neuroveg.*, 1954, 8, 4, 446-450.
611. OLIVIER L., PORCILE E., DE BRYE C., RACADOT J. — Etude de quelques adénomes hypophysaires chez l'Homme en microscopie électronique. *C.R. Ass. Anat.*, 49^e Réunion de Madrid, sept. 1964 (*sous presse*).
612. ORMOS J., MONUS B.Z. — Malignes eosinophiles Hypophysenadenom und primärer Leberkrebs. *Schweiz. Z. allg. Path.*, 1952, 15, 39-45.
613. PARHON C.I., TOMORUG E. — Acromégalie et hypersomnie, examen anatomopathologique. *Bull. Soc. Roumaine Endocr.*, 1939, 5, 358-363.
614. PEARSE A.G.E. — Cytology and cytochemistry of adenomas of the human hypophysis. *Acta Un. Int. Cancr.*, 1962, 18, 302-304.

615. PERLMAN R.M. — Parathyropituitary syndrome in pituitary eosinophilism. *J. Clin. Endocr.*, 1944, 4, 10, 483-488.
616. PETREN K. — Ueber das gleichzeitige Vorkommen von Akromegalie und Syringomyelie. *Virchows Arch. path. Anat.*, 1907, 190, 1, 1-78.
617. PHILIPPS G. — Mixed Adenomas. *Med. J. Australia*, 1934, 2, 686-688.
618. PORCILE E. — Morphologie des mitochondries dans les adénomes de l'hypophyse. *J. Microscopie*, 1965, 4, 2, 159.
619. PORCILE E., DE BRYE C., RACADOT J. — Données ultrastructurales concernant une tumeur adénohypophysaire humaine. *J. Microscopie*, 1964, 3, 1, 49 (Extr.).
620. PRESBEANU N. — De l'hypophyse dans l'acromégalie. *Thèse Méd., Paris*, 1909, n° 217, 89 pages.
621. PRESTI M., RIGLER R.G., CLARE F.B. — Eosinophilic adenoma ; case with multiple complications. *U.S. Armed Forces Med. J.*, 1953, 4, 1491-1495.
622. PRICK J.J.G. — Acromegaly due to pituitary adenoma with report of case. *Nederl. T. Geneesk.*, 1953, 97, 922-929.
623. PUCCINI C. — Adenoma ipofisario a cellule miste concomitante a carcinoma della tiroide e sede di apoplessia. *Arch. De Vecchi Anat. pat.*, 1949, 13, 557-584.
624. PUECH P., STUHL L. — Sur la difficulté d'interprétation des syndromes acromégaliqes et des destructions turciques au cours des tumeurs intracrâniennes, à propos de 2 cas d'adénomes éosinophiles microscopiques de l'hypophyse. *Bull. Soc. Radiol. Méd.*, 1933, 21, 446-447.
625. PUECH S.P. — Syndromes acromégaliqes au cours de tumeurs intracrâniennes non hypophysaires. Adénome acido-phile microscopique de l'hypophyse. *Thèse Méd., Paris*, 1932, n° 367, 47 pages.
626. PUTNAM T.J., BENEDICT E.B., TEEL H.M. — Studies in acromegaly. VIII. Experimental canine acromegaly produced by injection of anterior lobe pituitary extract. *Arch. Surg.*, 1929, 18, 4, 1708-1736.
627. RACADOT J., OLIVIER L., PORCILE E., DE BRYE C., KLOTZ H.P. — Adénome hypophysaire de type « mixte » avec symptomatologie acromégaliqie. II. Etude au microscope optique et électronique. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1964, 25, 5, 503-507.
628. RAULSTON B.O. — Mixed cell (Erdheim) tumor of the hypophysis. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1920, 3, 587-589.
629. REINHARDT A., CREUTZFELDT H.G. — Beitrag zur Lehre von der Akromegalie. *Beitr. path. Anat.*, 1913, 56, 3, 465-499.
630. REINHARDT A. — Zwei Fälle von Tumor der Hypophysis mit Akromegalie. *Münch. med. Wschr.*, 1912, 59, 22, 1246.

631. ROSS G.T., BAHN R.C. — Hormonal activities of an eosinophilic adenoma associated with acromegaly. *Proc. Mayo Clin.*, 1960, 35, 14, 400-409.
632. ROUSSY G., OBERLING C. — Contribution à l'étude des tumeurs hypophysaires. *Presse méd.*, 1933, 41, 92, 1799-1804.
633. RUSSFIELD A.B., REINER L., KLAUS H. — The endocrine significance of hypophyseal tumors in man. *Amer. J. Path.*, 1956, 32, 5, 1055-1075.
634. RUSSO G., BARONE P. — Su di un caso di acromegalia con adenoma a cellule cromofobe del lobo anteriore dell'ipofisi. *Cervello*, 1950, 26, 73-83.
635. SACCHETTI N. — Funzione del diencefalo a sviluppo dell'acromegalia. (A proposito di un caso di adenoma dell'ipofisi associato a sindrome acromegalica). *Riv. Pat. nerv.*, 1934, 44, 433-448.
636. SCHELIN U. — Light and electron microscopical studies on pituitary adenomas in acromegaly. *Acta path. microbiol. Scand.*, Suppl. 154, 1962, 89-90.
637. SCHELIN U. — Chromophobe and acidophil adenomas of the human pituitary gland. A light and electron microscopic study. *Acta path. microbiol. Scand.*, Suppl. 158, 1962, 1-80.
638. SCHERMANN J., GUIMARAES A.A., ULYSSÉA R. — Alterações endócrinas uo de curso dos tumôres da hipófise e regiões circunvizinhas. III. Adenomas eosinófilos. Estudo de 24 cases. *Arq. Brasil. Endocr.*, 1962, 11, 2, 161-214.
639. SCHLESINGER H. — Hypophysis- und Stirnhirntumor bei Akromegalie. *Mitt. Gesellsch. inn. Med. Kinderh.*, 1907, 6, 2, 27-28.
640. SEVERI L. — Considerazioni anatomo-cliniche sopra un adenoma ipofisario psammomatoso « a cellule miste » (E.J. Kraus) infiltrante il « nucleodiffuso-parvicellulare », et i « nuclei tuberis ». *Arch. De Vecchi Anat. pat.*, 1940, 2, 464-473.
641. SOTTI G., SARTESCHI U. — Intorno ad un caso di gigantismo acromegalico ed infantilismo sessuale con agenesia del sistema ipofisario accessorio et con ipofisi cerebrale integra. *Arch. Sc. med.*, 1911, 35, 188-220.
642. SOTTI G., SARTESCHI U. — Sur un cas d'agénésie du système hypophysaire accessoire avec hypophyse cérébrale intégrée et gigantisme acroméganique avec infantilisme sexuel; contribution à la physiologie de l'hypophyse et du tissu hypophysaire accessoire. *Arch. ital. Biol.*, 1912, 57, 22-30.
643. SPARK C., BILLER S.B. — Acromegaly with long-standing tumor infiltration of cavernous sinuses. *Arch. Path.*, 1943, 35, 1, 93-111.
644. STADELMANN E. — Beiträge zur Lehre von der Akromegalie. *Z. klin. Med.*, 1904, 55, 1, 44-62.

645. STAEMMLER M. — Akromegalie, und Lactation beim Mann. *Klin. Wschr.*, 1940, 19, 48, 1231-1233.
646. STRÜMPFELL A. — Ein Beitrag zur Pathologie und pathologischen Anatomie der Akromegalie. *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1897, 11, 51-87.
647. STUMME E. — Akromegalie und Hypophyse. *Arch. klin. Chir.*, 1908, 87, 437-466.
648. TAMBURINI A. — Contributo allo pathogenesi dell'acromegalia. *Riv. sper. Freniat.*, 1894, 20, 3, 559-574.
649. TAMBURINI A. — Beitrag zur Pathogenese der Akromegalie. *Centralbl. Nervenh.*, 1894, 5, 625-630.
650. TÖNNIS W., MÜLLER W., BRILMAYER H. — Zur Problematik der « Mixed-types » der Hypophysenadenome (Ein Vorschlag zur Aufteilung der chromophoben Adenome). *Acta Endocr.*, 1953, 13, 3, 227-230.
651. VASSALE G. — L'ipofisi nel mixedema e nell'acromegalia. *Riv. sper. Freniat.*, 1902, 28, 1, 25-39.
652. VERGARA A.E. — Estudio anatómo-patológico de un caso de gigantismo acromegalóide. *Gac. med. México*, 1941, 71, 407-438.
653. VIRCHOW R. — Ein Fall und ein Skelet von Akromegalie. *Berl. klin. Wschr.*, 1889, 25, 81-85.
654. WEED A.M., BAUMGARTNER E.A. — Acromegaly, report of case with necropsy. *Clifton M. Bull.*, 1929, 15, 45-57.
655. WIDAL, ROY, FROIN. — Un cas d'acromégalie sans hypertrophie du corps pituitaire avec formation kystique dans la glande. *Rev. Méd. (Paris)*, 1906, 26, 4, 313-328.
656. WILLEMSE C.H. — A patient suffering from Turner's syndrome and acromegaly. *Acta Endocr.*, 1962, 39, 2, 204-212.
657. WITTE F. — Ein Beitrag zur Symptomatologie und pathologischen Anatomie der Akromegalie. *Arch. Psychiat.*, 1911, 48, 1, 256-263.
658. WURMBRAND G.G. — Histologische Untersuchungen an drei operierten Fällen von Akromegalie mit Hypophysis tumor. *Beitr. path. Anat.*, 1909-1910, 47, 1, 187-201.
659. ZAK E. — Ueber Hypophysentumoren. *Wien. klin. Rundsch.*, 1904, 18, 10, 165 ; 11, 183.
660. ZELANTE FLOSI A. — Estudo anátomo-clínico da acromegalia ; síndrome acromegalóide com adenoma eosinófilo associado ao cancer da hipófise ; síndrome acromegálico com adenoma eosinófilo da hipófise e cancer do útero. *Arq. Cir. urg. clin. Exper.*, 1942, 6, 1358-1382.

Relations hypophyso-surréaliennes

661. ADAMS C.W.M., PEARSE A.G.E. — Classification of the mucoid (basophil) cells in the normal and pathological human adenohypophysis. *J. Endocr.*, 1959, 18, 2, 147-153.
662. ALBEAUX-FERNET M. (sous la direction de). — Les localisations fonctionnelles dans le lobe antérieur de l'hypophyse. *Année Endocr.*, 1955, 7, 117-125.
663. ALBEAUX-FERNET M. (sous la direction de). — Arguments nouveaux en faveur de l'origine hypophysaire de la maladie de Cushing. *Année Endocr.*, 1959, 11, 123-125.
664. ALBEAUX-FERNET M. — Syndromes d'hyperfonctionnement hypophysaires. *Encycl. Méd.-Chir.*, 1961, 10018 D 10, 4 pages.
665. ALBEAUX-FERNET M. (sous la direction de). — Les tumeurs hypophysaires de la maladie de Cushing. *Année Endocr.*, 1962, 14, 123-129.
666. ALBEAUX-FERNET M. — Tumeurs de l'hypophyse. *Encycl. Méd.-Chir.*, 1963, 10023 E 10, 10 pages.
667. ALBRIGHT F., ELRICK H. — An attempt to classify hormonal disorders of the hypophysis. *Trans. Ass. Amer. Physns.*, 1948, 61, 42-53.
668. ALLIES P. — Etude critique du syndrome de basophilisme hypophysaire de Cushing. *Thèse Méd.*, Marseille, 1936, n° 63, 200 pages.
669. ANDERSON J. — A case of polyglandular syndrome with adrenal hypernephroma and adenoma of the pituitary gland; both of small size. *Glasgow Med. J.*, 1915, 83, 178-192.
670. AUSTREGESILLO A., COSTA-RODRIGUES I., DE MELLO A.R. — Adénome basophile de l'hypophyse (maladie de Cushing). *Rev. neurol.*, 1939, 72, 1, 1-14.
671. BAHN R.C., ROSS G.T., MC CARTY C.S. — Melanocyte stimulating hormone and ACTH activities of pituitary tumors in patients with Cushing's syndrom. *Proc. Mayo Clin.*, 1960, 35, 22, 623-629.
672. BAKAY L. — Result of 300 pituitary adenoma operations (Prof. Herbert Olivecrona's series). *J. Neurosurg.*, 1950, 7, 3, 240-255.
673. BARTHOLOMEW L.E., SLOCUMB C.H., BAHN R.C. — Anterior pituitary basophils in rheumatoid arthritis. *Proc. Mayo Clin.*, 1958, 33, 24, 635-639.
674. BAUER J. — Was ist Cushing's Krankheit? *Schweiz. med. Wschr.*, 1936, 66, 39, 938-939.
675. BAUER T., WASSING H. — Zur Frage der Adipositas hypophysarea. (Basophiles Adenom der Hypophyse). *Wien. klin. Wschr.*, 1913, 26, 1236-1243.

676. BAYER J.M., ROHR H. — Hypophysentumoren nach Adrenalektomie beim Hyperfunktions-Cushing. *Dtsch. med. Wschr.*, 1964, 89, 10, 464-474.
677. BAYLISS R.I.S. — Cushing's syndrome with pituitary tumor and pigmentation. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1959, 52, 4, 256-257.
678. BELLOTTE A. — Le syndrome de Cushing et ses rapports avec le basophilisme hypophysaire. *Thèse Méd., Paris*, 1937, n° 472, 109 pages.
679. BÉNARD H., RAMBERT P., BLUM P., TISSIER M. — Maladie de Cushing et transformation hyaline des cellules basophiles de l'hypophyse. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 1946, 62, 11 oct., 439-445.
680. BÉNARD H., RAMBERT P., TISSIER M. — Maladie de Cushing et lésions hypophysaires. *Sem. Hôp. Paris*, 1947, 23, 20, 1326-1330.
681. BENNETT W.A. — Symposium on certain problems arising from clinical use of cortisone ; histopathologic changes in the adrenal and anterior pituitary in patients treated with cortisone : preliminary impressions. *Proc. Mayo Clin.*, 1953, 28, 23, 658-662.
682. BENNETT W.A. — Histopathologic alterations of adrenal and anterior pituitary glands in patients treated with cortisone. *J. Bone Jt. Surg.*, 1954, 36-A, 4, 867-874.
683. BERBLINGER W. — Zur Basophilenvermehrung im menschlichen Hirnanhang. *Ztbl. allg. Path. path. Anat.*, 1919-1920, 30, 617-619.
684. BERBLINGER W. — Die korrelativen Veränderungen an der Hypophyse des Menschen. *Klin. Wschr.*, 1928, 7, 1, 9-12.
685. BERBLINGER W. — Die Menge der basophilen Epithelien in der Adenohypophyse des Menschen bei chronischer Glomerulonephritis, entzündlicher Schrumpfnieren, bei den Nephroskerosen und bei Urämie. *Virchows Arch. path. Anat.*, 1930, 275, 1, 230-249.
686. BERBLINGER W. — Die Korrelationen zwischen Hypophyse und Keimdrüsen. *Klin. Wschr.*, 1932, 11, 1329-1333.
687. BERBLINGER W. — Pathologie und pathologische Morphologie der Hypophyse des Menschen. In : HIRSCH M. : *Handbuch der inneren Sekretion*, 1932, Curt Kabitzsch Ed., Leipzig, vol. 1, pages 909-1097.
688. BERBLINGER W. — Zur Kenntnis der Cushingschen Krankheit. *Med. Klin.*, 1936, 32, 27, 889-892 ; 28. 923-926 ; 29, 964-967.
689. BERBLINGER W. — Die Adenohypophyse bei chronischer Nebenniereninsuffizienz. *Virchows Arch. path. Anat.*, 1942, 309, 1, 302-332.
690. BERBLINGER W. — Der Morbus Cushing ; eine Hyperpituitosis basophila. *Schweiz. med. Wschr.*, 1943, 24, 39, 1159-1160.

691. BERGSTRAND H. — Luteinisierung der Ovarien bei einem Falle von basophilen Hypophyseadenom mit Cushings Symptomencomplex. *Virchows Arch. path. Anat.*, 1934, 293, 3, 413-428.
692. BETTONI I. — Distrofia adiposo-genitale con syndrome di virilismo e di diabete mellito. *Arch. Pat. Clin. med.*, 1932, 12, 1, 50-75.
693. BISHOP P.M.F., CLOSE H.G. — Case of basophil adenoma of anterior lobe of the pituitary : « Cushing's syndrome ». *Guy's Hosp. Rep.*, 1932, 82, 143-153.
694. BLAND P.B., GOLDSTEIN L. — Pituitary basophilism ; review of 42 verified cases, with report of personal case. *Surg., Gynec. Obstet.*, 1937, 65, 5, 644-656.
695. BRENNER O. — Addison's disease with atrophy of the cortex of the suprarenals. *Quart. J. Med.*, 1928-1929, 22, 2, 121-144.
696. BRICAIRE H., LEPRAT J. — L'extériorisation endocrinienne des adénomes chromophobes de l'hypophyse. *Ent. Bichat*, 1963, 11-22.
697. BRICAIRE H., TOURNEUR R., MOREAU L., LEPRAT J., SCHRUB J., KOCHNEYIS A. — Maladie de Cushing par tumeur maligne de l'hypophyse. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 1961, 77, 5-6, 185-196.
698. BÜCHLER H. — Zur Endokrinologie der Nebennierenden Tumoren. *Schweiz med. Wschr.*, 1946, 76, 22, 477-483.
699. BURT A.S. — The hypophysis after bilateral adrenalectomy compared with that in spontaneous Addison's disease. *Amer. J. Path.*, 1954, 30, 3, 621 (rés.).
700. CACHERA R., RUBENS-DUVAL A., SCHERRER J. — Syndrome de Cushing avec basophilie hypophysaire, transformation hyaline de Crooke et hyperplasie maligne de la médullo-surrénale. *Sem. Hôp. Paris*, 1945, 21, 1450-1462.
701. CASARINI A., ROSSI N. — Cellule cianofile e cellule mucoidi dell' adenoipofisi nelle disendocrinie umane e sperimentali. *Atti Acad. nazion. Lincei, Rendic., Cl. Sci. fis. mat. nat.*, 1953, 14, 5, 666-668.
702. CASSIDY C.E. — Cushing's disease caused by pituitary chromophobe adenomas in two patients. *Metabolism*, 1960, 9, 12, 1139-1151.
703. CHRISTY N.P. — Discussion du rapport de LIDDLE et coll. In : *Recent Progr. Hormone Res.*, 1962, 18, 153-156.
704. CLUXTON H.E., BENNETT W.A., POWER M.H., KEPLER E.J. — Cushing's syndrome without adenomatous or hyperplastic changes in the pituitary body or adrenal cortices and complicated by alkalosis ; report a case with necropsy. *J. Clin. Endocr.*, 1945, 5, 2, 61-69.

705. COELHO E., DA COSTA J.F. — La pathologie surrénale du syndrome de Cushing. *Sem. Hôp. Paris*, 1950, 26, 65, 3152-3156.
706. COHEN H., DIBLE J.H. — Pituitary basophilism associated with basophil carcinoma of the anterior lobe of the pituitary gland. *Brain*, 1936, 59, 4, 395-407.
707. COLOMBO E. — Afecciones endocrinas : mecanismo de exteriorizacion clinica, orientacion del tratamiento. 1950, Lopez Ed., Buenos-Aires, 333 pages.
708. COSTE F., TISSIER, TOURNEUR K. — Syndrome de Cushing avec volumineuse tumeur hypophysaire latente. *Sem. Hôp. Paris*, 1947, 23, 20, 1331-1334.
709. CRAIG J., CRAN B.S. — Basophil adenoma of pituitary gland. *Quart. J. Med.*, 1934, 3, 57-62.
710. CRILE G., TURNER H., MC CULLAGH E.P. — Polyglandular disease. *New York St. J. Med.*, 1936, 36, 6, 475-484.
711. CROOKE A.C. — Change in basophil cells of pituitary gland to conditions which exhibit syndrome attributed to basophil adenoma. *J. Path. Bact.*, 1935, 41, 2, 339-349.
712. CROOKE A.C. — The endocrine disorders associated with Cushing's syndrome and virilism. Report of an unusual case. *J. Clin. Endocr.*, 1947, 7, 12, 787-794.
713. CROOKE A.C., RUSSELL D.S. — The pituitary gland in Addison's disease. *J. Path. Bact.*, 1935, 40, 2, 255-283.
714. CURRIE A.R., DAVIES B.M.A., SYMINGTON T. — Low molecular weight corticotrophin in human pituitary glands in various systemic and endocrine diseases. *Acta Endocr.*, 1963, 43, 2, 255-263.
715. CURRIE A.R., SYMINGTON T. — An attempt to correlate the histological changes in the anterior hypophysis and adrenal glands in various diseases in man. *Ciba Found. Coll. on Endocrinol.*, 1955, 8, 396-411.
716. CUSHING H. — The pituitary body and its disorders ; clinical states produced by disorders of the hypophysis cerebri. Phila. and Lond., 1912, J.B. Lippincott Co., 351 pp.
717. CUSHING H. — The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 1932, 50, 3, 137-195 (a).
718. CUSHING H. — Basophil adenomas. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1932, 76, 1, 50-56 (b).
719. CUSHING H. — Further notes on pituitary basophilism. *J.A.M.A.*, 1932, 99, 4, 281-284 (c).
720. CUSHING H. — « Dyspituitarism » : twenty years later with special consideration of the pituitary adenomas. *Arch. Intern. Med.*, 1933, 51, 4, 487-557.
721. DECOURT J. — Syndrome de Cushing. In : Syndromes d'hyperfonctionnement corticosurrénalien (hypercorticismes). *Encycl. Méd.-Chir.*, 1963, 10015 B10, 16 pages.

722. DECOURT J., HERLANT M., DAVID M., DE GENNES J.L., BERNARD-WEIL E., OLIVIER L. — Etude d'un adénome hypophysaire avec syndrome de Cushing favorisant l'identification des cellules corticotropes chez l'homme. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1963, 24, 4, 497-507.
723. DECOURT J., RUBENS-DUVAL A., GRUNER J., GUILLEMIN J., CIVATTE J. — Documents anatomo-pathologiques provenant de 3 cas de maladie de Cushing. *Sem. Hôp. Paris*, 1954, 30, 32, 2019-2025.
724. DECOURT J., RUBENS-DUVAL A., GUILLEMIN J., BERTHAUX P. — Maladie de Cushing particulièrement sévère, sans tumeur hypophysaire ni surrénale. Lésion de Crooke. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 1950, 66, 13-14, 619-628.
725. DE GENNES L., BRICAIRE H., LEPRAT J., VALLÉE B. — Tumeurs hypophysaires et maladie de Cushing. A propos d'une observation personnelle. *Presse méd.*, 1963, 71, 18, 903-906.
726. DEMOLE M.V. — Adiposité hypophysaire (Compression de la région infundibulaire par un adénome du lobe antérieur à cellules basophiles). *Rev. neurol.*, 1922, 29, 643-644.
727. DINGMAN J.F., LIM N.Y. — Cushing's syndrome due to an ACTH-secreting chromophobe adenoma. Report of a case treated by hypophysectomie. *New England. J. Med.*, 1962, 267, 14, 696-699.
728. DORET J.P. — L'hypersécrétion d'aldostérone dans le syndrome et la maladie de Cushing. *Sem. Hôp. Paris*, 1956, 32, 57, 2921-2928.
729. DORFMAN R.I., WILSON H.M., PETERS J.P. — Differential diagnosis of basophilism and allied conditions. *Endocrinology*, 1940, 27, 1, 1-15.
730. DOUGLASS M. — Observations on ovarian and pituitary endocrinopathies, with special reference to basophil adenoma. *Ohio St. Med. J.*, 1936, 32, 411-416.
731. DUNN C.W. — The Cushing syndrome. *Endocrinology*, 1938, 22, 3, 374-385.
732. ECKER A.D. — The hyalin change in the basophilic cells of the pituitary body not associated with basophilism. *Endocrinology*, 1938, 23, 5, 609-617.
733. ECKER A.D. — Anatomic associations of pituitary basophilism. *Proc. Mayo Clin.*, 1939, 14, 200-202.
734. EDMUNDS A.W.B., MC KEOWN K.C., COLEMAN P.N. — A case of Cushing's syndrome with pigmentation and severe hypokalaemic alkalosis. *J. Clin. Path.*, 1958, 11, 237-243.
735. ELIEL L.P., PEARSON O.H. — The metabolic effects of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in a patient with Cushing's syndrome and acromegaly. *J. Clin. Endocr.*, 1951, 11, 9, 913-925.

736. EISENHARDT L., THOMPSON K.W. — A brief consideration of the present status of so-called pituitary basophilism ; with tabulation of verified cases. *Yale J. Biol. Med.*, 1939, 11, 5, 507-522.
737. ERDHEIM J. — Zur normalen und pathologischen Histologie der Glandula thyreoidea, parathyreoidea und Hypophysis. *Beitr. path. Anat.*, 1903, 33, 1-2, 158-236.
738. EZRIN C., MURRAY S. — The cells of the human adenohypophysis in pregnancy, thyroid disease and adrenal cortical disorders. In : « *Cytologie de l'Adénohypophyse* », 1963, Ed. par J. Benoît, Ed. du C.N.R.S., Paris, pp. 183-193.
739. EZRIN C., SWANSON H.E., HUMPHREY J.G., DAWSON J.W., WILSON W.D. — The delta cell of human adenohypophysis: its response to acute and chronic illness. *J. Clin. Endocr.*, 1958, 18, 9, 917-936.
740. EZRIN C., SWANSON H.E., HUMPHREY J.G., DAWSON J.W., HILL F.M. — Beta and delta cells of the human adenohypophysis : their response to adreno-cortical disorders. *J. Clin. Endocr.*, 1959, 19, 6, 621-631.
741. FEIRING E.H., DAVIDOFF L.M., ZIMMERMAN H.M. — Primary carcinoma of the pituitary. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 1953, 12, 3, 205-223.
742. FOGGIE W.E., MONTGOMERY G.L. — Adreno-cortical syndrome: illustrative case with special reference to its relation to Cushing's new pituitary syndrome. *Edinb. Med. J.*, 1934, 41, 1, 29-42.
743. FONCIN J.F., LE BEAU J. — Etude en microscopie optique et électronique d'une tumeur hypophysaire à fonction adrénocorticotrope. *C.R. Soc. Biol.*, 1963, 157, 2, 249-252.
744. FORBES W. — Carcinoma of the pituitary gland with metastases to the liver in a case of Cushing's syndrome. *J. Path. Bact.*, 1947, 59, 1-2, 137-144.
745. FREYBERG R.H., BARKER P.S., NEWBURGH L.H., COLLIER F.A. — Pituitary basophilism (Cushing's syndrome) ; report of a verified case, with a discussion of differential diagnosis and treatment. *Arch. Intern. Med.*, 1936, 58, 2, 187-212.
746. FRUHLING L., BOITTELLE G., DUBOIS M. — Syndrome de Cushing avec crâniopharyngiome, basophilie hypophysaire simple et hyperplasie corticosurrénalienne. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1952, 13, 6, 916-923.
747. FULLER C.J., RUSSELL D.S. — Chromophobe adenoma of the pituitary associated with Cushing's syndrome. *Lancet*, 1936, 231, n° 5891, 181-183.
748. FURTADO D., MORATO X. — Syndrome de Cushing. Basophilisme hypophysaire. *Presse méd.*, 1939, 47, 94, 1632-1634.

749. GAERTNER K. — Pathologisch-anatomische Untersuchung eines nach Röntgenbestrahlung geheilten Falles von Morbus Cushing. *Virchows Arch. path. Anat.*, 1943, 310, 2, 388-394.
750. GELLERSTEDT N. — Endokrin Wirksame Hypophysentumoren. *Acta path. microbiol. Scand.*, 1938, suppl. 38, 63-80.
751. GILBERT-DREYFUS. — L'actualité clinique. Les problèmes de la maladie de Cushing. *Sem. Hôp. Paris*, 1949, 25, 38, 1647-1652.
752. GILBERT-DREYFUS, ZARA M. — La cellule de Crooke : cellule réactionnelle au cours de l'hypercorticisme. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 1951, 67, 15-16, 660-663.
753. GIRARD P.F., PLAUCHU M., CHANIAL, KOHLER C. — Etude anatomopathologique d'un nouveau cas de maladie de Cushing. *Lyon méd.*, 1942, 168, 50, 467-475.
754. GIROD C. — Recherches sur la localisation cytologique de la fonction corticotrope antéhypophysaire. *Path.-Biol.*, 1964, 12, 23-24, 1244-1265.
755. GOLDEN H., BONDY P.K., SHELDON W.H. — Pituitary basophile hyperplasia and Crooke's hyaline change in man after ACTH therapy. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1950, 74, 2, 455-458.
756. GRAEF I., BUNIM J.J., ROTTINO A. — Hirsutism, hypertension and obesity associated with carcinoma of the adrenal cortex. Indeterminate pituitary adenoma and selective changes in the beta cells (basophils) of the hypophysis. *Arch. Intern. Med.*, 1936, 57, 6, 1085-1103.
757. GRATTON A. — Maladie de Cushing. A propos d'un cas personnel vérifié par l'examen histologique de l'hypophyse. *Union méd. Canada*, 1937, 66, 10, 1014-1025.
758. HALL G., KELLETT C.E., STEPHENSON G.E. — Cushing's syndrome ; report of a case in which no endocrine tumor was found. *Lancet*, 1939, 236, n° 6033, 862-865.
759. HARE D.C., ROSS J.M., CROOKE A.C. — Cortical carcinoma of the suprarenal with Cushing's basophil pituitary syndrome. *Lancet*, 1935, 229, n° 5838, 118-122.
760. HARROP G.A., WEINSTEIN A. — Addison's disease treated with suprarenal cortical hormone (Swingle-Pfiffner). *J.A.M.A.*, 1932, 98, 18, 1525-1531.
761. HAUGEN H.N., LÖKEN C. — Carcinoma of the hypophysis, Cushing's syndrome and addisonian pigmentation. *J. Clin. Endocr.*, 1960, 20, 2, 173-179.
762. HAWKING F. — Differential cell counts of the pituitary gland in hypertension and endocrines disturbances. *J. Path. Bact.*, 1936, 42, 3, 689-702.
763. HERLANT M. — Pouvoir gonadotrope de l'hypophyse dans la maladie d'Addison. *C.R. Soc. Biol.*, 1938, 129, 1-2, 55-57.
764. HERLANT M. — Etude endocrinologique d'un cas d'anencéphalie. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1953, 14, 899-909.

765. HERLANT M. — Cytologie du lobe antérieur de l'hypophyse. *Anat. Anz.*, 1960-1961, 109, 562-596.
766. HERLANT M., DECOURT J. — Etude anatomo-clinique d'un cas de syndrome de Cushing. *Sem. Hôp. Paris*, 1964, 40, 33, 1426-1431.
767. HERMAN E., MERENLENDER J. — La description anatomo-clinique d'un cas de maladie de Cushing. *Acta dermatovenereol.*, 1937, 18, 299-313.
768. HEWER E. — Histological conditions in a case of Addison's disease. *Brit. Med. J.*, 1923, 1, n° 3241, 235-236.
769. HORNECK K. — Zur Klinik des Morbus Cushing. *Z. klin. Med.*, 1935, 129, 2, 191-197.
770. JACOBI J., TIGGES F. — Zur Pathogenese des Cushing-Syndroms. *Münch. med. Wschr.*, 1939, 86, 47, 1665-1667.
771. JAEGER L. — La maladie de Cushing (adénome hypophysaire basophile). *Prat. méd. franç.*, 1935, 16, 9, 367-374.
772. JAILER J.W., HOLUB D.A. — The significance of pituitary tumors in Cushing's syndrome. *Acta Endocr.*, 1960, 34, Suppl. 50, page 363.
773. JAMIN F. — Die hypophysäre Plethora. (Cushingsche Krankheit : pituitary basophilism). *Münch. Med. Wschr.*, 1934, 81, 28, 1045-1048 ; 29, 1085-1088.
774. JOSEFSON A., BERGSTRAAND H. — Case of basophil adenoma of pituitary with Cushing syndrome. *Nord. med. T.*, 1934, 8, 1277-1283.
775. KALHAU G. — Der morphologische Nachweis des Funktionszustandes der Hypophysenzellen. *Frankfurt. Z. Path.*, 1939, 53, 563-601.
776. KEPLER E.J. — The relationship of « Crooke's changes » in the basophilic cells of the anterior pituitary body to Cushing's syndrome (pituitary basophilism). *J. Clin. Endocr.*, 1945, 5, 2, 70-75.
777. KEPLER E.J., KENNEDY R.L.J., DAVIS A.D., WALTERS W., WILDER R.M. — Suprarenocortical syndrome and pituitary basophilism : presentation of 3 new cases. *Proc. Mayo Clin.*, 1934, 9, 6, 169-181.
778. KEPLER E.J., LOCKE W. — Textbook of Endocrinology. R.H. Williams, 1950, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 180-248.
779. KEPLER E.J., SPRAGUE R.G., MASON H.L., POWER M.H. — The pathologic physiology of adrenal tumors and Cushing's syndrome. In : *Recent Progr. Hormone Res.*, 1948, 2, 345-391.
780. KESSEL F.K. — Morbus Cushing. Ein Ueberblick über Klinik und Kasuistik des basophilen Hypophysenadenoms. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.*, 1936, 50, 620-678.

781. KILBY R.A., BENNETT W.A., SPRAGUE R.G. — Anterior pituitary gland in patients treated with cortisone and corticotropin. *Amer. J. Path.*, 1957, 33, 1, 155-169.
782. KIYONO H. — Die Histopathologie der Hypophyse. *Virchows Arch. path. Anat.*, 1926, 259, 2, 388-465.
783. KLOTZ H.P. — Cushing avait raison. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 1962, 113, 6, 502-507.
784. KONSCHIEGG T. — Ueber die Cushingsche Krankheit. *Frankfurt. Z. Path.*, 1935, 48, 3, 486-492.
785. KRACHT J., TAMM J. — Invasiv Gewachsenes basophiles Adenom des Hypophysenvorderlappens bei Cushing-Syndrom. *Acta Endocr.*, 1963, 43, 3, 330-344.
786. KRAUS E.J. — Das Kolloid der Schilddrüse und Hypophyse des Menschen. *Virchows Arch. path. Anat.*, 1914, 218, 1, 107-130.
787. KRAUS E.J. — Zur Pathologie der basophilen Zellen der Hypophyse. Zugleich ein Beitrag zur Pathologie des Morbus Basedowi und Addisoni. *Virchows Arch. path. Anat.*, 1923, 247, 2, 421-447.
788. KRAUS E.J. — Die Hypophyse. *Handbuch der Speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, 1926, 8, 810-958.
789. KRAUS E.J. — Ueber die Bedeutung der basophilen Zellen der menschlichen Hypophyse. *Verh. dtsch. path. Ges.*, 1927, 22, 196-201.
790. KRAUS E.J. — Zur Pathologie des Morbus Addisoni (Befunde in Hypophyse und Nebennieren). *Beitr. path. Anat.*, 1927, 78, 1, 283-296.
791. KRAUS E.J. — Ueber die Bedeutung der basophilen Zellen des menschlichen Hirnanhangs auf Grund morphologischen Studien. *Med. Klin.*, 1928, 24, 623-662.
792. KRAUS E.J. — Morbus Cushing, konstitutionelle Fettsucht und internaler Virilismus. Nebst Bemerkungen über den « Diabète des femmes à barbe ». *Klin. Wschr.*, 1934, 13, 13, 487-489.
793. KRAUS E.J. — Morbus Cushing und basophiles Adenom. *Klin. Wschr.*, 1937, 16, 15, 533-536.
794. KRAUS E.J., TRAUBE O. — Ueber die Bedeutung der basophilen Zellen der menschlichen Hypophyse. *Virchows Arch. path. Anat.*, 1928, 268, 3, 315-345.
795. KRAUS J.E. — Hyperplastic disease of the adenohypophysis. *J. Clin. Endocr.*, 1945, 5, 1, 43-51.
796. LANDING B., FERIOZI D. — Effects of ACTH and cortisone on the adrenals and pituitaries of children with acute leukemia. *J. Clin. Endocr.*, 1954, 14, 8, 910-921.
797. LAQUEUR G.L. — Cytological changes in human hypophysis after cortisone and ACTH treatment. *Science*, 1950, 112, 429-430.

798. LAQUEUR G.L. — Pituitary changes in diseases of the adrenal cortex. *Amer. J. Path.*, 1951, 27, 4, 707-708 (rés. et discussion).
799. LAQUEUR G.L. — The human hypophysis in diseases of adrenal cortex. *Stanf. Med. Bull.*, 1951, 9, 2, 75-87.
800. LAQUEUR G.L., BERNSTEIN D.E. — The anterior hypophysis in chronic adrenal insufficiency. *Stanf. Med. Bull.*, 1948, 6, 2, 199-205.
801. LAWRENCE J.H., ZIMMERMAN H.M. — Pituitary basophilism. Report of a case. *Arch. Intern. Med.*, 1935, 55, 5, 745-759.
802. LESCHER F.G., ROBB-SMITH A.H.T. — Comparison of pituitary basophilic syndrome and adrenal cortico-genital syndrome, with report on pathology. *Quart. J. Med.*, 1935, 4, 1, 23-25.
803. LEYTON O. — Multiglandular disease. *Lancet*, 1934, 226, n° 5780, 1221-1226.
804. LICHTWITZ A. — L'adénome basophile de l'hypophyse ou maladie de Cushing. *J. Méd. Chir. prat.*, 1935, 106, 788-805.
805. LIDDLE G.W., ISLAND D., MEADOR C.K. — Normal and abnormal regulation of corticotropin secretion in man. In : *Recent Progr. Hormone Res.*, 1962, 18, 125-158.
806. LINFOOT J.A., LAWRENCE J.H., BORN J.L., TOBIAS C.A. — The alpha particule or proton beam in radiosurgery of the pituitary gland for Cushing's disease. *New England. J. Med.*, 1963, 269, 12, 597-601.
807. LISSER H. — Hypophysectomy in Cushing's disease. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1944, 99, 5, 727-733.
808. LLOYD C.W. — Discussion du rapport de LIDDLE et coll. In : *Recent Progr. Hormone Res.*, 1962, 18, 160-161.
809. LUFT R. — A study on hirsutism, Cushing's syndrome and precocious puberty. *Acta med. Scandinav.*, suppl. 149, 1944, pp. 1-119.
810. LUFT R., SJÖGREN B. — Gynecomastia, hypertension, decreased dextrose and increased insuline tolerance in case with diffuse bilateral adrenal cortical hyperplasia, adrenal cortical adenoma, and pituitary changes. *Acta Endocr.*, 1949, 3, 342-350.
811. MC CALLUM W.G., FUTCHER T.B., DUFF G.L., ELLSWORTH R. — Relation of the Cushing syndrome to the pars intermedia of the hypophysis. *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 1935, 56, 6, 350-365.
812. MC CORMICK R.V., REED C.E., MURRAY R.H., RAY B.S. — Co-existing acromegaly and Cushing's syndrome. Discussion of hormone production by the pituitary acidophilic cell. *Amer. J. Med.*, 1951, 10, 5, 662-670.

813. MC LETCHIE N.G.B. — On staining basophil cells of human hypophysis with special reference to abnormal basophil cells of Cushing's syndrome. *J. Endocr.*, 1942-1944, 3, 3, 323-331 (a).
814. MC LETCHIE N.G.B. — The pituitary basophilism syndrome of Harvey Cushing. *J. Endocr.*, 1942-1944, 3, 3, 332-346 (b).
815. MC LETCHIE N.G.B., SCOTT L.D.W. — Carcinoma of adrenocortical rest associated with hypophysial abnormality. *J. Endocr.*, 1942-1944, 3, 4, 347-355.
816. MALAGUZZI-VALERI C. — Ueber den Cushingschen Symptomencomplex. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.*, 1940, 58, 29-72.
817. MARBURG O. — Ueber das basophile Adenom der Hypophyse, die zerebrale Fettsucht und die Pseudohypertrophie der Muskeln. *Arb. neurol. Inst. Univ. Wien.*, 1933, 35, 143-160.
818. MARIE J., LÉVÊQUE B., DE GENNES J.L., HERRAULT A., WATCHI J.M., CORBIN J., ROY C. — La maladie de Cushing chez l'enfant. Etude critique à propos d'une observation avec adénome basophile de l'hypophyse. *Ann. Pédiat. (Paris)*, 1963, 39, 7/4, 101-117.
819. MARKS L.J., RUSSFIELD A.B., ROSENBAUM D.L. — Corticotrophin-secreting carcinoma. *J.A.M.A.*, 1963, 183, 2, 115-117.
820. MARKS V. — Cushing's syndrome occurring with pituitary chromophobe tumours. *Acta Endocr.*, 1959, 32, 4, 527-535.
821. MARKS V., SUMMERS M. — Pituitary-adrenal function in cases of pituitary tumour. *Brit. Med. J.*, 1963, n° 5350, 155-158.
822. MEESSEN H. — Zur Pathologie des Hypophyse. *Beitr. path. Anat.*, 1935, 95, 1, 39-59.
823. MELLGREN J. — Beitrag zur Pathologie der Hypophyse bei Interrenalismus. *Beitr. path. Anat.*, 1942, 106, 3, 482-520.
824. MELLGREN J. — The anterior pituitary in hyperfunction of the adrenal cortex. An anatomical study with special reference to syndroma Morgagni and notes on prostatic hypertrophy. *Acta path. microbiol. Scand.*, 1945, suppl. LX, 177 pages.
825. MESSIMY R., BERTHET G., COUSIN R. — Syndrome de Cushing à évolution prolongée avec volumineuse tumeur hypophysaire. *Rev. neurol.*, 1950, 82, 4, 273-278.
826. METZGER H., FRUHLING L., MESCHENMOSER M. — Maladie de Cushing avec tumeur hyperplasique à cellules basophiles de l'hypophyse. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1948, 9, 1, 35-47.
827. METZGER H., HOERNER G., MAURER C. — Un cas de syndrome de Cushing avec symptomatologie fruste et vérification anatomique. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 1936, 52, 27, 1316-1318.

828. MINCIOTTI G. — Correlazioni endocrine della preipofisi e morbo di Cushing. *Fisiol. e Med.*, 1935, 6, 20 août, 685-726.
829. MOEHLIG R.C. — Basophilic adenoma of pituitary (pituitary basophilism-Cushing syndrome). *J.A.M.A.*, 1932, 99, 1498-1500.
830. MOERI E. — Les surrénales chez le fœtus, le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant. *Acta Endocr.*, 1951, 8, 3, 259-311.
831. MOGENSEN E.F. — Chromophobe adenoma of the pituitary gland. A follow-up study on 60 surgical patients with special reference to endocrine disturbances. *Acta Endocr.*, 1957, 24, 2, 135-152.
832. MONTANDON A. — Quantitative und qualitative Zellveränderungen im Hypophysenvorderlappen bei therapeutischem Hypercorticismus. *Virchows Arch. path. Anat.*, 1957, 330, 6, 629-650.
833. MONTGOMERY D.A., WELLBOURN R.B., MC CAUGHEY W.T.E., GLEADHILL C.A. — Pituitary tumours manifested after adrenalectomy for Cushing's syndrome. *Lancet*, 1959, 277, n° 7105, 707-710.
834. MORETTI I. — Contributo allo studio del reperto ipofisario nel morbo di Addison. *Arch. De Vecchi Anat. pat.*, 1950, 14, 3, 831-838.
835. MORTIER. — Etude critique de la maladie de Cushing (adénome basophile de l'hypophyse). *Thèse Méd.*, Lyon, 1936, n° 167, 207 pages.
836. MOSIER H.D. — Hypoplasia of the pituitary and adrenal cortex. Report of occurrence in twin siblings and autopsy findings. *J. Pediat.*, 1956, 48, 5, 633-639.
837. MYERSON R.M., HINGSTON W.L. — Cushing's syndrome associated with chromophobe adenoma of Pituitary. *Arch. Intern. Med.*, 1962, 109, mai, 609-611.
838. NELSON D.H., MEAKIN J.W., DEALY J.B. jr, MATSON D.D., EMERSON (K. jr, THORN G.W. — ACTH-producing tumor of the pituitary gland. *New England. J. Med.*, 1958, 259, 4, 161-164.
839. NELSON D.H., MEAKIN J.W. — A new clinical entity in patients adrenalectomized for Cushing's syndrome. *J. Clin. Invest.*, 1959, 38, 6, 1028-1029 (rés.).
840. NELSON D.H., MEAKIN J.W., THORN G.W. — ACTH-producing tumors following adrenalectomy for Cushing's syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 1960, 52, 3, 560-569.
841. NETTLESHIP A., COX T.R. — Changes in the pituitary gland following adrenalectomy, ACTH, and cortison administration. *Lab. Invest.*, 1955, 4, 5, 352-361.
842. NICHOLSON W.M. — Observations on the pathological changes in suprarenalectomized dogs, with particular reference to anterior lobe of hypophysis; comparison with Addison's disease. *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 1936, 58, 6, 405-417.

843. NURNBERGER J.I., KOREY S.R. — Pituitary chromophobe adenomas: Neurology, Metabolism, Therapy. A clinical study of sellar syndrome. Springer Pub. Co inc., New York, 1953, 282 pages.
844. O'NEAL L.W., HEINBECKER P. — The adenohypophysis and hypothalamus in hyperadrenalcorticalism. *Ann. Surg.*, 1955, 141, 1, 1-9.
845. OPPENHEIMER B.S., GLOBUS J.H., SILVER S., SHASKIA D. — Suprarenal virilism and Cushing's pituitary basophilism. *Trans. Ass. Amer. Physns.*, 1935, 50, 371-387.
846. PAGE A.P.M., ROBERTS L.V., BIGGART J.H. — Cushing's syndrome in mulatto, with a histological report. *Lancet*, 1937, 233, n° 5950, 625-627.
847. PARDEE I. — Basophilic hyperplasia of pituitary in essential hypertension. *Am. J. Med. Sci.*, 1935, 190, 1, 1-8.
848. PARHON C.I., MILCOU S.M., TOMORUG E. — Etude anatomo-clinique d'un cas de syndrome de Cushing. *Rev. franç. d'Endocr.*, 1937, 15, 4, 273-290.
849. PARKES-WEBER F. — Cutaneous striae, purpura, high blood-pressure, amenorrhoea and obesity, of the type sometimes connected with cortical tumours of the adrenal glands occurring in the absence of any such tumours—with some remarks on the morphogenetic and hormonal effects of true hypernephromata of the adrenal cortex. *Brit. J. Derm.*, 1926, 38, 1, 1-19.
850. PASCHKIS K.E., HERBUT P.A., RAKOFF A.E., CANTAROW A. — A case of Cushing's syndrome with adrenal cortical hyperplasia, without pituitary basophilic adenoma or hyperplasia. *J. Clin. Endocr.*, 1943, 3, 4, 212-217.
851. PASQUALINI J.R., DE GENNES J.L., JAYLE M.F. — Form of conjugation of steroids in urine and in the adrenal glands of a patient with Cushing's syndrome owing to adrenal cortical hyperplasia and a basophilic adenoma of the pituitary gland. *J. Clin. Endocr.*, 1963, 23, 7, 651-657.
852. PATTISON A.R.D., SWAN W.G.A. — Surgical treatment of pituitary basophilism. *Lancet*, 1938, 234, n° 5988, 1265-1269.
853. PEARSE A.G.E. — The hypophysis in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1950, 258, n° 6612, 954-955.
854. PERKOFF G.T., EIT-NES K., CARNES W.H., TYLER F.H. — Selective hypopituitarism with deficiency of anterior pituitary basophils: a case report. *J. Clin. Endocr.*, 1960, 20, 9, 1269-1279.
855. PETIT-DUTAILLIS D., SIGWALD J., SEYRIG C. — Syndrome de Cushing avec compression du chiasma, par tumeur atypique non basophile de l'hypophyse. Epilepsie généralisée déclenchée à chaque tentative d'exérèse de la tumeur. *Rev. neurol.*, 1938, 70, 1, 58-62.

856. PLOTZ C.M., KNOWLTON A.I., RAGAN C. — The natural history of Cushing's syndrome. *Amer. J. Med.*, 1952, 12, 5, 597-614.
857. POUTASSE E., MC CULLAGH E.P. — Cushing's syndrome. *J. Urol.*, 1952, 68, 5, 779-789.
858. PURVES H.D. — Morphology of the hypophysis related to its function. In: YOUNG, *Sex and Internal Secretions*, 3rd. Edition, vol. 1, Baltimore 1961, Williams and Wilkins Co., pages 161-239.
859. PURVES H.D., THORNTON K.R., RUSSELL D.S., CROOKE A.C. — Discussion on the functional activities of the basophil cells of the pituitary. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1956, 49, 12, 1014-1020.
860. RAAB W. — Zur Symptomatologie des Morbus Cushing (basophiles Vorderlappenadenom). *Wien. klin. Wschr.*, 1934, 47, 1034-1039.
861. RACADOT J., PEILLON F., DECOURT J., GILBERT-DREYFUS. — Particularités histologiques de l'adénohypophyse (présence d'adénomes à cellules à MSH) dans deux cas de maladie de Cushing. *Ann. Endoc. (Paris)*, Séance de la Société d'Endocrinologie du 4 novembre 1965.
862. RAVAUULT P., FRAISSE H., NOËL G. — Syndrome de Cushing au cours d'une tumeur primitive du foie (cholangiome). Etude histologique de l'hypophyse et des surrénales. *Rev. lyonnaise de Méd.*, 1953, 2, 1, 11-15.
863. REES J.R., BAYLISS R.I.S. — Cushing's syndrome with pituitary tumour and pigmentation. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1959, 52, 4, 256-257.
864. ROCH M. — Un diagnostic rectifié quatre ans après le décès du malade ; adénome basophile de l'hypophyse. *Presse méd.*, 1934, 42, 48, 987-988.
865. ROIDOT M., MENUUEL C., COIFFARD N., ROY C., ISIDOR P. — Hyperplasie lipoïdique cérébriforme congénitale des surrénales. Etude anatomo-clinique de la première observation française du syndrome de Prader. *Ann. Anat. path.*, 1964, 9, 3, 363-372.
866. RUSSELL D.S., EVANS H., CROOKE A.C. — Two cases of basophil adenoma of the pituitary gland. *Lancet*, 1934, 227, n° 5788, 240-246.
867. RUSSFIELD A.B. — Combined bioassay and histological study of 73 human hypophyses. *Cancer*, 1960, 13, 4, 790-803.
868. RUSSFIELD A.B., REINER L., KLAUS H. — The endocrine significance of hypophyseal tumors in man. *Amer. J. Path.*, 1956, 32, 5, 1055-1075.
869. RUTISHAUSER E. — Osteoporotische Fettsucht (Pituitary basophilism). *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 1933, 175, 6, 640-680.

870. SALASSA R.M., KEARNS T.P., KERNOHAN J.W., SPRAGUE R.G., MC CARTY C.S. — Pituitary tumors in patients with Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocr.*, 1959, 19, 12, 1523-1539.
871. SHELDON W.H., GOLDEN A., BONDY P.K. — Cushing's syndrome produced by a pituitary basophil carcinoma with hepatic metastases. *Amer. J. Med.*, 1954, 17, 1, 134-142.
872. SCHIMMELPFENG F.W. — Ueber das Oligosymptomatische Cushingssyndrom. *Med. Klin.*, 1937, 33, 45, 1506-1508.
873. SCHOLZ D.A., GASTINEAU C.F., HARRISON E.G. jr. — Cushing's syndrome with malignant chromophobe tumor of the pituitary and extracranial metastasis : report of a case. *Proc. Mayo Clin.*, 1962, 37, 2, 31-42.
874. SHRANK A.B., TURNER P. — Pituitary adenoma with Cushing's syndrome. *Brit. Med. J.*, 1960, n° 5176, 849-852.
875. SIEBENMANN R.E. — Invasiv wachsendes, vorwiegend basophiles Adenom des Hypophysenvorderlappens bei Cushing - Rezidiv nach subtotaler Adrenalectomie. *Schweiz. Z. allg. Path.*, 1955, 18, 6, 1189-1197.
876. SIMKIN B., PANISH J.F., PALMER W.S., COHEN S. — Cushing's syndrome associated with a basophilic carcinoma of the pituitary. *Ann. Intern. Med.*, 1962, 56, 3, 495-503.
877. SORKIN S.Z. — Addison's disease. *Medicine*, 1949, 28, 6, 371-425.
878. SOSMAN M.C. — Cushing's disease. Pituitary basophilism (Caldwell Lecture, 1947). *Amer. J. Roentgenol.*, 1949, 62, 1, 2-32.
879. SUSMAN W. — Adenomata of pituitary, with special reference to pituitary basophilism of Cushing. *Brit. J. Surg.*, 1935, 22, 539-544.
880. SWAN W.G.A., STEPHENSON G.E. — Basophil adenoma of pituitary body ; report of a case. *Lancet*, 1935, 228, n° 5816, 372-374.
881. TEEL H.M. — Basophilic adenoma of the hypophysis with associated pluri-glandular syndrome : report of a case. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1931, 26, 5, 593-599.
882. TEEL H.M., CUSHING H. — The separate growth-promoting and gonad-stimulating hormones of the anterior hypophysis : an historical review. *Endokrinologie*, 1930, 6, 6, 401-420.
883. TERPLAN K., SANES S. — Pathological report of a case of Addison's disease treated with cortin. *Endocrinology*, 1932, 16, 1, 69-76.
884. THOMPSON K.W., EISENHARDT L. — Further consideration of the Cushing syndrome. *J. Clin. Endocr.*, 1943, 3, 8, 445-452.

885. ULRICH H.L. — Basophil adenoma of the pituitary gland. *Minnesota Med.*, 1935, 18, 1, 73-77.
886. ULRICH H.L. — Pituitary basophils without adenomatous anywhere. *Minnesota Med.*, 1936, 19, 8, 535-537.
887. VALLÉE B. — Syndromes de Cushing associés à des tumeurs extériorisées de l'hypophyse. *Thèse Méd., Paris*, 1961, n° 1085, 50 pages.
888. WARTER J., BATZENSCHLAGER A., ASCH L., WIEDERKEHR J.L. — Hypercorticisme surrénalien et tumeur thymique. *Presse méd.*, 1965, 73, 31, 1831-1834.
899. WIETH-PEDERSEN G. — Et tilfaelde of Binyretumor og et of Hypofysetumor med Binyrehyperphasi begge med Striae distensce cutis. *Hospitalstidende.*, 1931, 74, 24 déc., 1231-1244.
890. WIJNBLADH H.J., NIELSEN A.E. — Cushing's syndrome. An operated case. *Acta chir. Scand.*, 1939, 82, 1-2, 125-132.
891. WILSON W.D., EZRIN C. — Three types of chromophil cells of the adenohypophysis. *Amer. J. Path.*, 1954, 30, 5, 891-899.
892. WILTON A., THORELL B., SUNDWALL U. — Crooke's changes in the basophilic cells of the anterior pituitary body. *J. Path. Bact.*, 1954, 67, 1, 65-68.
893. WOHL M.G., MOORE J.R., YOUNG B.R. — Basophilic adenoma (pituitary basophilism). *Radiology*, 1935, 29, 1, 53-57.
894. WRIGHT C.A. — Pituitary basophilism ; discussion of additional factors in relation to 4 cases. *Med. Rec.*, 1935, 141, 20 février, 191-196.
895. YOUNGHUSBAND O.Z., HORRAX G., HURSTHAL L.M., HARE H.F., POPPEN J.L. — Chromophobe pituitary tumors. 1. Diagnosis. *J. Clin. Endocr.*, 1952, 12, 6, 611-641.

Galactorrhée

896. AHUMADA J.C., DEL CASTILLO E.B. — Amenorrea y galactorrea. *Bol. Soc. Obstet. Ginec.*, 1932, 11, 64, cités par FORBES et coll. (1954).
897. ARGONZ J., DEL CASTILLO E.B. — A syndrome characterized by estrogenic insufficiency, galactorrhea and decreased urinary gonadotropin. *J. Clin. Endocr.*, 1953, 13, 1, 79-87.
898. BERBLINGER W. — Hypophyse und Laktation. *Schweiz. med. Wschr.*, 1941, 71, 43, 1237-1240.
899. BERCOVICI B., EHRENFELD E.N. — Non-puerperal galactorrhea. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 1963, 70, 2, 295-300.

900. BERGERET A., CAROLI J., MILLOT J.L., SIMONNET H. — Cancer métastatique du testicule, gynécomastie, étude hormonale. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 1937, 53, 2, 849-856.
901. BRICAIRE H., MOREAU L., ELISSADE B., BOUVIER J.M. — Syndrome aménorrhée-galactorrhée en rapport avec un adénome chromophile de l'hypophyse (syndrome d'Argonz-del Castillo ou de Forbes-Albright). *Ann. Endoc. (Paris)*, 1958, 19, 4, 719-724.
902. EBEL F.E. — Galactorrhée et syndrome de Chiari-Frommel. *Thèse Méd., Strasbourg*, 1956, n° 1, 55 pages.
903. ENTWISLE R.M., HEPP J.A. — Testicular chorionepithelioma with gynecomastia and complete pregnancy reactions. *J.A.M.A.*, 1935, 104, 5, 395-396.
904. FALLOURD J. — Sur un cas de galactorrhée. *Thèse Méd., Paris*, 1934, n° 620, 84 pages.
905. FORBES A.P., HENNEMAN P.H., GRISWOLD G.C., ALBRIGHT F. — A syndrome distinct from acromegaly, characterized by spontaneous lactation, amenorrhea, and low-folliclestimulating hormone excretion. *J. Clin. Endocr.*, 1951, 11, 7, 749 (Abstr.).
906. FORBES A.P., HENNEMAN P.H., GRISWOLD G.C., ALBRIGHT F. — Syndrome characterized by galactorrhea, amenorrhea and low urinary FSH: comparison with acromegaly and normal lactation. *J. Clin. Endocr.*, 1954, 14, 3, 265-271.
907. GILBERT-DREYFUS, ZARA M., ARTHAUD M., CHAPPON C., HONIGMAN P. — Syndrome aménorrhée-galactorrhée-diabète sucré par tumeur hypophysaire. Ses rapports avec le syndrome d'Argonz. *Sem. Hôp. Paris*, 1960, 36, 25, 1597-1600.
908. GUINET P., PUTELAT R., TOMMASI M., DECOURS C., FANCHET G. — Un cas de crâniopharyngiome avec galactorrhée et aménorrhée. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1961, 22, 3, 385-389.
909. HAENEL H. — Ein Fall von dauernder Milchsekretion beim Manne. *Münch. Med. Wschr.*, 1928, 75, 261-263.
910. HARTEMANN P., LEPOIRE J., TRIDON P., LAXENAIRE M. — Syndrome aménorrhée-galactorrhée. *Ann. Méd. Nancy*, 1962, 1, déc., 867-878.
911. HEIDRICH, MATHIAS, FELS, 1930, cités par HERLANT (1937).
912. HERLANT M. — Chorioépithéliome du testicule et hypophyse de grossesse. *Bull. du Cancer*, 1937, 26, 1, 121-133.
913. HERLANT M., LAINE E., FOSSATI P., LINQUETTE M. — Syndrome aménorrhée-galactorrhée par adénome hypophysaire à cellules à prolactine. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1965, 26, 1, 65-71.

914. HERLANT M., LINQUETTE M., LAINE E., FOSSATTI P., MAY J.P., LEFEBVRE J. — Adénome hypophysaire à cellules thyroïdiques, avec syndrome aménorrhée-galactorrhée, chez une malade porteuse d'un myxœdème congénital par ectopie thyroïdienne. *Ann. Endoc. (Paris)*, Séance de la Société d'Endocrinologie du 4 novembre 1965.
915. HONIGMAN P. — Syndrome aménorrhée-galactorrhée associé à un trouble du métabolisme hydrocarboné chez une malade présentant une tumeur hypophysaire. *Thèse Méd. Paris*, 1959, n° 372, 65 pages. (Dactyl.).
916. HOUDART R., BRICAIRE H., MOREAU L. — Adénome chromophile de l'hypophyse avec syndrome aménorrhée-galactorrhée (syndrome de Forbes-Albright ou syndrome d'Argonz-del Castillo). *Neuro-chirurgie*, 1958, 4, 4, 336-338.
917. JULL J.W., HENDERSON W.R., SHORT R.V. — Persistent lactation associated with high oestrogen excretion and cystic ovaries in a woman with a previous history of a chromophobe adenoma of the pituitary. *J. Reprod. Fertil.*, 1964, 7, 3, 367-371.
918. KRAUS E.J. — Zur Pathogenese der Galaktorrhöe. Nebst Bemerkungen über die hormonalen Vorgänge bei der physiologischen Laktation. *Arch. Gynäk.*, 1935, 159, 380-394.
919. KRESTIN D. — Spontaneous lactation associated with enlargement of pituitary, with report of 2 cases. *Lancet*, 1932, 222, 30 avr., 928-930.
920. LINQUETTE M., FOSSATI P., MAY J.P., CASNAULT J.P. — Les syndromes aménorrhée-galactorrhée. In : « *Actualités Endocrinologiques* », 5^e série, 1 vol., L'Expansion Scientifique Française Ed., Paris, 1964, pp. 63-77.
921. LINQUETTE M., LAINE E., FOSSATI P., DUPONT J., GASNAULT J.P., MAY J.P. — Les syndromes aménorrhée-galactorrhée par lésions sus-hypophysaires. *Rev. franç. Endocr. Clin.*, 1965, 6, 1, 39-56.
922. LINQUETTE M., LAINE E., GAUTIER P., FOSSATI P., MAY J.P. — Syndrome aménorrhée-galactorrhée. Tumeur hypophysaire (à propos de trois observations). *Rev. franç. Endocr. Clin.*, 1961, 3, 2, 229-242.
923. LINQUETTE M., LAINE E., GAUTIER P., FOSSATI P., MAY J.P. — Le syndrome galactorrhée-aménorrhée au cours des tumeurs hypophysaires. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1961, 22, 5, 817-821.
924. LOPES CARDOZO E., KATER J. — Case of pituitary adenoma with galactorrhea. *Nederl. T. Geneesk.*, 1938, 82, 645-653.

925. MC CULLAGH E.P., ALIVISATOS J.G., SCHAFFENBURG C.A. — Pituitary tumor with gynecomastia and lactation. Case report. *J. Clin. Endocr.*, 1956, 16, 3, 397-405.
926. MATHIAS E. — Bericht über ein Chorionepitheliom mit deutlicher Schwangerschaftshypophyse. *Arch. Gynäk.*, 1933, 152, 312-319.
927. MOEHLIG R.C. — Pituitary tumor associated with gynecomastia. *Endocrinology*, 1929, 13, 6, 529-532.
928. NOVAK E., KOFF A.K. — The ovarian and pituitary changes associated with hydatiform mole and chorionepithelioma. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1930, 20, 4, 481-499.
929. POUJOL J., BACOT H., DAR COURT G., MARGAT C. — Galactorrhée en rapport avec une tumeur hypophysaire chez un homme. *Rev. franç. Endocr. Clin.*, 1964, 5, 2, 131-137.
930. PUTELAT R., COTTE M.R., TOMMASI M., ARCADIO F., SCHOTT B. — Syndrome de Chiari-Frommel symptomatique d'un adénome chromophile de l'hypophyse. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1961, 22, 2, 189-197.
931. SALUS F. — Ueber einen Fall von Hypophysengangeschwulst mit Galaktorrhö. (Weiterer Beitrag zur Frage der hypophysärer-diencephalen Syndrome). *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 1935, 177, 6, 614-623.
932. SOLCARD P., PERVES J., BERGE C., PENNANEAC'H J. — A propos d'un cas de tumeur du testicule. Existence chez le même malade d'une adénomatose chromophile de l'hypophyse, d'une gynécomastie nettement caractérisée et d'une réaction d'Adèle Brouha positive avec production du corps jaune. *Bull. du Cancer*, 1936, 25, 21 déc., 801-807.
933. SUCHENWIRTH R., BUES E. — Galaktorrhoe als Leitsymptom bei Hypophysen-adenomen. *Endokrinologie*, 1961, 41, 66-75.
934. TOAFF R., SADOVSKY A. — Galactorrhea and amenorrhea in pituitary adenomata. *Harefuah*, 1951, 41, 191-192.

Relations hypophyso-thyroïdiennes

935. ADAMS D.D. — Pathogenesis of the Hyperthyroidism of Grave's disease. *Brit. Med. J.*, 1965, n° 5441, 1015-1019.
936. ALBEAUX-FERNET M., ROMANI J.D. — Application de la technique de Mac Manus (PAS) à l'étude de l'hypophyse dans un cas d'exophtalmie œdémateuse maligne. *C.R. Soc. Biol.*, 1954, 148, 23-24, 1967-1969.

937. ALBEAUX-FERNET M., GUIOT J., BRAUN S., CAUVIN R., ROMANI J.D. — Exophtalmie œdémateuse maligne traitée par l'hypophysectomie. Présence d'une hyperplasie cyanophile à cellules delta sur les coupes. *Bull. et Mém. de la Soc. des Hôp.*, 1955, 71, 11 févr., 220-231.
938. AUDIER M., SIMONIN R., SERRADIMIGNI A., FRUCTUS X., FRANÇOIS G. — Myxœdème primitif avec tumeur hypophysaire secondaire et coronarite. *Marseille méd.*, 1963, 100, 2, 131-136.
939. BASTENIE P.A., GEPTS W., TAGNON R. — Myxœdème hypophysaire (rapport sur 14 cas dont 7 autopsiés). *Sem. Hôp. Paris*, 1950, 26, 65, 3157-3163.
940. BERBLINGER W. — Die Hypophyse bei Hypothyreose, nebst Bemerkungen über die Schwangerschaftshypophyse. *Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir.*, 1921, 33, 1-2, 92-112.
941. BERKHEISER S.W. — Adult hypothyroidism : report of an advanced case with autopsy study. *J. Clin. Endocr.*, 1955, 15, 1, 44-53.
942. BREWER D.B. — Myxoedema : an autopsy report with histochemical observations on the nature of the mucoid infiltrations. *J. Path. Bact.*, 1951, 63, 3, 503-512.
943. BRUN J., COURY C., MAGNIN P., REVOL A., POZZETTO H. — Goitre endothoracique fonctionnel chez un acromégale opéré 10 ans auparavant d'un adénome hypophysaire. *Bull. et Mém. de la Soc. des Hôp.*, 1962, 113, 16, 1342-1351.
944. BURT A.S. — The pathologic significance of sparsely granulated PAS positive cells in the human anterior pituitary gland. *Amer. J. Path.*, 1953, 29, 3, 588 (abstr.).
945. BURT A.S., COHEN R.B. — Pituitary changes in thyroid aplasia : possible significance. Report of a case with autopsy. *Lab. Invest.*, 1953, 2, 357-367.
946. CAUGHEY J.E., LESTER M.J. — Hypothyroidism and pituitary tumors. *New Zealand Med. J.*, 1961, 60, 486-489.
947. DOUGLASS R.C., JACOBSON S.D. — Pathologic changes in adult myxoedema : survey of 10 necropsies. *J. Clin. Endocr.*, 1957, 17, 11, 1354-1364.
948. EICHHORST H. — Ueber Veränderungen in der Hypophysis cerebri bei Kretinismus und Myxödem. *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 1918, 124, 3-4, 207-220.
949. ERDHEIM J. — Ueber das eosinophile und basophile Hypophysenadenom. *Frankfurt. Z. Path.*, 1910, 4, 1, 70-86.
950. EZRIN C., MURRAY S. — The cells of the human adenohypophysis in pregnancy, thyroid disease and adrenal cortical disorders. In : « *Cytologie de l'adéno-hypophyse* », Ed. par J. Benoit et C. Da Lage, Ed. du C.N.R.S., Paris 1963, pp. 183-193.

951. EZRIN C., SWANSON H.E., HUMPHREY J.G., DAWSON J.W., HILL F.M. — The cells of the human adenohypophysis in thyroid disorders. *J. Clin. Endocr.*, 1959, 19, 8, 958-966.
952. FAJANS S.S. — Hyperthyroidism in a patient with post partum necrosis of the pituitary : case report and implications. *J. Clin. Endocr.*, 1958, 18, 3, 271-277.
953. GARNEAU R., DEMERS P.P., DESCHÊNES L., MAROIS M. — Cytologie de l'adénohypophyse dans un cas d'agénésie thyroïdienne. *Laval méd.*, 1964, 35, sept., 766-770.
954. GILBERT-DREYFUS, RACADOT J., SEBAOUN J., DELZANT G., PEILLON F. — Aspect régressif des cellules thyroïdiques hypophysaires au cours d'une maladie de Basedow sévèrement évolutive. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1965, 26, 3, 308-311.
955. GRIESBACH W.E., PURVES H.D. — Significance of the basophil changes in the pituitary accompanying various forms of thyroxine deficiency. *Brit. J. Exp. Path.*, 1945, 26, 1, 13-17.
956. HEINBECKER P. — The pathogenesis of hyperthyroidism. *Ann. Surg.*, 1949, 130, 4, 804-823.
957. HERLANT M. — Nouvelles recherches sur les cellules basophiles de l'hypophyse chez l'Homme. *C.R. Ass. Anat.*, 1954, n° 70, 443-447.
958. HERLANT M. — Les cellules basophiles du lobe antérieur de l'Hypophyse chez l'Homme. *Arch. Biol.*, 1956, 67, 3-4, 539-553.
959. HERLANT M. — La dualité des cellules gonadotropes au niveau du lobe antérieur de l'hypophyse. *Bull. Soc. roy. belge Gynéc. Obstét.*, 1958, 28, 2, 69-81.
960. HERLANT M. — Modifications de l'antéhypophyse consécutives à la suppression des glandes soumises à l'action de ses stimulines. In : « *Actualités Endocrinologiques* », 3^e série, 1962, Expansion Scientifique Française Ed., Paris, pp. 5-16.
961. HOFSTAETTER R. — Ueber die Rolle der Hypophyse beim Morbus Basedowi. *Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir.*, 1918, 31, 1, 102-125.
962. HORWITZ M. — Case of pituitary myxoedema ; clinical and pathological features. *Clin. Proc.*, 1947, 6, 396-403.
963. JACKSON I. — Hyperthyroidism in a patient with a pituitary chromophobe adenoma. *J. Clin. Endocr.*, 1965, 25, 4, 491-494.
964. JAILER J.W., HOLUB D.A. — Remission of Grave's Disease following radiotherapy of a pituitary neoplasm. *Amer. J. Med.*, 1960, 28, 3, 497-500.

965. JUSTIN-BESANÇON L., PEQUIGNOT H., GRIVAUX M., DE PAILLE-RETS P. — Un cas de myxœdème congénital avec adénome hypophysaire. *Sem. Hôp. Paris*, 1959, 35, 3/1, 177-182.
966. KAPPELER R. — Hyperthyreose und Panhypopituitarismus im Verlauf eines chromophoben Adenoms der Hypophyse. *Schweiz. med. Wschr.*, 1959, 89, 14, 367-369.
967. KRAUS E.J. — Die Hypophyse bei Störungen der Schilddrüsenfunktion (Ausfall oder Verminderung). In : *Handbuch der Speziellen pathologische Anatomie und Histologie*, 1926, 8, 922-925.
968. KRAUS E.J. — Die Hypophyse bei Morbus Basedowi. In : *Handbuch der speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie*, 1926, 8, 927-930.
969. KRAUS E.J. — Zur Frage der Funktionfötaler endokriner Organe (an der Hand eines Fall von totaler Thyreoaplasie bei einem Neugeborenen). *Beitr. path. Anat.*, 1929, 82, 2, 291-306.
970. KRAUS J.E. — Hyperplastic disease of the adenohypophysis. *J. Clin. Endocr.*, 1945, 5, 1, 42-51.
971. LANGERON L., CROCCEL L., ROUTIER G., CHOTEAU P. — Coma myxœdémateux. Involution thyroïdienne et adénome éosinophile de l'hypophyse. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1959, 20, 4, 490-493.
972. LANGERON L., GIARD P., VINCENT G. — Myxœdème et adénomes basophiles de l'hypophyse. *Bull. Acad. nat. Méd.*, 1954, 138, 79-83.
973. LANGERON L., GIARD P., VINCENT G. — Myxœdème et adénomes basophiles de l'hypophyse. *J. Sc. méd. Lille*, 1954, 72, 7, 289-293.
974. LANGERON L., LEFEBVRE L., GIARD P., BRACQ E. — Tumeur basophile de l'hypophyse à expression clinique de myxœdème, terminé par le coma. *J. Sc. méd. Lille*, 1945, 63, 10, 150-152.
975. LEVINE S., KARP H.W., FELDMAN S. — Pituitary myxoedema with autopsy findings. *New York J. Med.*, 1950, 50, 1611-1613.
976. MC KENZIE J.M. — Review : pathogenesis of Grave's disease ; role of the Long-Acting Thyroid Stimulator. *J. Clin. Endocr.*, 1965, 25, 3, 424-431.
977. MELNYK C.S., GREER M.A. — Functional pituitary Tumor in an adult possibly secondary to Long-Standing myxoedema. *J. Clin. Endocr.*, 1965, 25, 6, 761.
978. MERLAND A. — Examen anatomo-pathologique du corps thyroïde et de l'hypophyse dans un cas de myxœdème fruste congénital. *C.R. Soc. Biol.*, 1923, 88, 18 avril, 1099-1101.

979. PAZIANOS A.G., BENUA R., RAY B.S., PEARSON O.H. — Persistent thyroid function following hypophysectomy. *J. Clin. Endocr.*, 1960, 20, 8, 1051-1059.
980. PURVES H.D. — Morphology of the hypophysis related to its function. In : *Sex and Internal Secretions*. Ed. by W.C. Young, 3rd ed., vol. I. Baltimore, Williams and Wilkins Co., 1961, pp. 161-239.
981. RUSSFIELD A.B. — Histology of human adenohypophysis in thyroid disease — hypothyroidism, hyperthyroidism and cancer. *J. Clin. Endocr.*, 1955, 15, 11, 1393-1408.
982. SCHWARTZ F., KINDEREN P.J., HOUTSTRA-LANZ M.H. — Exophthalmos-producing substance (EPS), gevonden BIJ Patient en met het Syndroom van Cushing en met acromegalie. *Nederl. T. Geneesk.*, 1963, 107, oct., 2004-2006.
983. THORNTON K.R. — The cytology of the pituitary gland in myxoedema. *J. Path. Bact.*, 1959, 77, 1, 249-255.
984. WEGELIN C. — Zur Kenntnis der Kachexia thyreopriva. *Virchows Arch. path. Anat.*, 1925, 254, 3, 689-709.
985. WEGELIN C. — L'hypophyse dans la maladie de Basedow. *Ann. Anat. Path.*, 1938, 15, 7, 703-731.
986. WERNER S.C., STEWART W.B. — Hyperthyroidism in patient with a pituitary chromophobe adenoma, and a fragment of normal pituitary. *J. Clin. Endocr.*, 1958, 18, 3, 266-270.

Adénomes chromophobes

987. ALAJOUANINE T., DE MARTEL T., GUILLAUME J., THUREL R. — Adénome chromophobe de l'hypophyse avec particularités cliniques et histologiques. *Rev. neurol.*, 1933, 1, 5, 730-735.
988. AMYOT R. — Un adénome chromophobe de l'hypophyse. *Union méd. Canada*, 1952, 81, 6, 678-681.
989. ANTONI N. — Myth of chromophobe adenomas ; preliminary report. *Nord. Med.*, 1950, 43, 6-9.
990. AUDIO-GIANOTTI G.B. — Sindromi di vicinanza e sindromi plurighiandolari in un caso di tumor dell'ipofisi. *Minerva med.*, 1927, 7, 12, 437-449.
991. BAILEY O.T., CUTLER E.C. — Malignant adenomas of the chromophobe cells of the pituitary body. *Arch. Path.*, 1940, 29, 368-399.
992. BASTRON R.D. — Unusual chromophobe adenoma of the pituitary. Report of a case. *Neurology*, 1962, 12, 577-580.

993. BIAGINI R. — A proposito di un raro caso di adenoma cromofobo ipofisario in una bambina. *Rass. studi. psichiat.*, 1957, 46, 5, 467-488.
994. BIGGART J.H., DOTT N.M. — Pituitary tumours, their classification and treatment. *Brit. Med. J.*, 1936, 2, n° 3961, 1153-1155 ; n° 3962, 1206-1208.
995. BLOCH-MICHEL H., TROTOT R.P., HENRY R. — Augmentation du taux des gonado-stimulines après intervention sur un adénome chromophile de l'hypophyse. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1948, 9, 5, 464-469.
996. BOCK E. — Beitrag zur Pathologie der Hypophyse. *Virchows Arch. path. Anat.*, 1924, 252, 1, 98-112.
997. BOURG R., MARTIN P. — Adénome chromophile de l'hypophyse et aménorrhée ; action novice d'une implantation de 100 mg de distilbène. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1949, 10, 2, 136-145.
998. BURT A.S., VELARDO J.T. — Cytology of the human adenohypophysis as related to bioassays for tropic hormones. *J. Clin. Endocr.*, 1954, 14, 9, 979-996.
999. CABOT case 20021. — Adenoma of pituitary, chromophobic type. *New England J. Med.*, 1934, 210, 104-106.
1000. CALDERARA A. — Myxœdème par atrophie du corps thyroïde avec hypertrophie de l'hypophyse. *Arch. ital. Biol.*, 1908, 50, 13 févr., 190-196.
1001. COSTERO I., BERDET H. — Caracteres histológicos de los blastomas y pseudoblastomas hipofisarios y parahipofisarios, con una clasificación anatómica de aplicación en la clínica. *Gac. med. México*, 1939, 69, 3-4, 286-309.
1002. COURJON J. — Formes anatomo-cliniques des tumeurs de l'hypophyse. *Thèse Méd.*, Lyon, 1947, n° 153, 184 pages.
1003. COURJON J. — Classification histologique des formes chirurgicales des tumeurs hypophysaires. *Encéphale*, 1948, 37, 6, 177-188.
1004. COURTELLEMONT M. — Des tumeurs du corps pituitaire. *Rev. neurol.*, 1911, 22, 16, 261-274 ; *Encéphale*, 1911, 11, 9, 282-286 ; *Nord méd.*, 1911, 17, 406, 192-194 ; *Clinique*, 1912, 7, 551 ; *Echo méd. Nord*, 1911, 15, 603-605.
1005. CUSHING H. — Disorders of the pituitary gland ; retrospective and prophetic. *J.A.M.A.*, 1921, 76, 25, 1721-1726.
1006. DAVID M., BERNARD-WEIL E., PRADAT P. — Adénomes hypophysaires de l'enfant. *Neuro-chirurgie*, 1962, 8, 1, 49-59.
1007. DAVID M., BERNARD-WEIL E., PRADAT P. — Adénomes hypophysaires de l'enfant. *Rev. neurol.*, 1962, 106, 3, 334-336.
1008. DECOURT J., DAVID M., MICHARD J.P., WEIL B. — Coma hypopituitaire au cours d'un adénome hypophysaire. Etude physiopathologique et thérapeutique. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 1954, 70, 3-4, 110-118.

1009. DE SANTO D.A. — So-called functional hypopituitarism ; pathologic findings and report of case. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1934, 31, 134-148.
1010. DOTT N.M., BAILEY P. — A consideration of the hypophysial adenomata. *Brit. J. Surg.*, 1925-1926, 13, 50, 314-366.
1011. ENGELBACH W. — Classification of disorders of the hypophysis. *Endocrinology*, 1920, 4, 3, 347-365.
1012. ERDHEIM J. — Zur normalen und pathologischen Histologie der glandula thyreoidea, parathyreoidea und Hypophysis. *Beitr. path. Anat.*, 1903, 33, 1-2, 158-236.
1013. ERDHEIM J. — Ueber Hypophysentumoren. *Wien. med. Wschr.*, 1924, 74, 9, 425-430.
1014. FAHR T. — Beiträge zur Pathologie der Hypophyse. *Dtsch. med. Wschr.*, 1918, 44, 8, 206-208.
1015. FOSTER M.A., MC CARTER J.C. — Hypopituitarism ; Simmond's disease associated with pernicious anemia, with bioassay of large chromophobe adenoma. *J. Clin. Endocr.*, 1941, 1, 5, 436-441.
1016. GARNEAU R. — Diabète sucré associé à un adénome chromophobe de l'hypophyse ; présentation de 2 cas. *Union méd. Canada*, 1953, 82, 11, 1232-1235.
1017. GELLERSTEDT N. — Endokrin wirksame Hypophysentumoren. *Acta path. microbiol. Scand.*, 1938, suppl. 38, pp. 63-80.
1018. GOOD W.H., ELLIS A.G. — A case of myxoedema with tumor of pituitary body and lesions of other endocrine organs. *Endocrinology*, 1918, 2, 4, 431-437.
1019. GRANT F.C. — The surgical treatment of pituitary adenomas. *J.A.M.A.*, 1939, 113, 14, 1279-1282.
1020. GRANT F.C. — Surgical experience with tumors of the pituitary gland. *J.A.M.A.*, 1948, 136, 10, 668-672.
1021. GUIOT G. et coll. — Adénomes hypophysaires. Masson Ed., Paris, 1958, 276 pages.
1022. HEIMBACH S.B. — Follow-up studies on 105 cases of verified chromophobe and acidophile pituitary adenomata after treatment by transfrontal operation and X-ray irradiation. *Acta neurochir.*, 1959, 7, 2, 101-155.
1023. HENDERSON W.R. — Sexual dysfunction in adenomas of the Pituitary Body. *Endocrinology*, 1931, 15, 2, 111-127.
1024. HUNTER I.J. — Agranular adenoma (so-called « foetal cell » adenoma) of the pituitary gland ; A review of the literature. *Med. J. Australia*, 1953, 1, 7, 220-222.
1025. ILLIG W. — Geschwülste der Hypophyse bzw. der Hypophysengegend und Zwischenhirn. *Virchows Arch. path. Anat.*, 1928, 270, 1, 549-560.

1026. JACKSON H. — Discussion on pituitary tumours. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1958, 51, 11, 907-911.
1027. JEFFERSON G. — Extrasellar extensions of pituitary adenomas. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1940, 33, 7, 433-458.
1028. JUSTIN-BESANÇON L., KLOTZ H.P. — Nanisme myxoédémateux secondaire à un adénome chromophile. Etude biologique avant et après exérèse. *Sem. Hôp. Paris*, 1950, 26, 65, 3164-3169.
1029. JUSTIN-BESANÇON L., PEQUIGNOT H., GRIVAUX M., DE PAILLERETS F. — Un cas de myxoédème congénital avec adénome hypophysaire. *Sem. Hôp. Paris*, 1959, 35, 3/1, 177-182.
1030. KEARNS J.E. — Polyhormonal hypopituitarism ; chromophile adenoma of the pituitary. *Quart. Bull. Northw. Univ. Med. Sch.*, 1954, 28, 134-137.
1031. KERNOHAN J.W., SAYRE G.P. — Tumors of the Pituitary Gland and Infundibulum. In : *Atlas of tumor pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C.*, 1956, 10, 36, 81 pages.
1032. KIYONO H. — Die Histopathologie der Hypophyse. *Virchows Arch. path. Anat.*, 1926, 259, 2, 388-465.
1033. KLOTZ H.P., GUIOT G. — Nanisme complexe avec hypothyroïdie lié à un adénome chromophile de l'hypophyse. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 1950, 66, 23-24, 1182-1187.
1034. KRAUS E.J. — Die Histologie der Hypophysenadenome. *Handbuch der Speziellen pathologische Anatomie und Histologie*, 1926, 8, 872-880.
1035. KRAUS E.J. — Die Beziehungen der Zellen des Vorderlappens der menschlichen Hypophyse zueinander unter normalen Verhältnissen und in Tumoren. *Beitr. path. Anat.*, 1914, 58, 1, 159-210.
1036. KRAUS E.J. — Hypophyse und Diabetes mellitus. *Virchows Arch. path. Anat.*, 1920, 228, 1, 68-133.
1037. KRAUS E.J. — Zur Pathogenese der Dystrophia adiposogenitalis. *Med. Klin.*, 1924, 20, 37, 1290-1292 ; 38, 1328-1330.
1038. KRAUS E.J. — Hypophyse und Ovarien bei chronischem Hirndruck. *Med. Klin.*, 1931, 27, 15, 547-549.
1039. KUX E. — Ueber ein bösartiges Pinealom und ein bösartiges fötales Adenom der Hypophyse. *Beitr. path. Anat.*, 1931, 87, 1-2, 59-70.
1040. LAINE E., FOSSATI P., DELANDSHEER J.M., FOULINIE J.C., LINQUETTE M. — Adénome chromophile dégénéré. *Lille méd.*, 1964, 9, 3, 252-258.

1041. LANGERON L., CROCCOL L., ROUTIER G., CHOTEAU P. — Còma myxœdémateux. Involution thyroïdienne et adénome éosinophile de l'hypophyse. *Ann. Endoc. (Paris)*, 1959, 20, 4, 490-493.
1042. LAYERA J. — Tumor benigno de la hipófisis. *Prensa méd. argent.*, 1930, 16, 27, 1279-1284.
1043. LECUIRE J., THIERRY A., DECHAUME J. — Adénome chromophobe atypique (considérations cliniques, angiographiques et histopathologiques). *Neuro-chirurgie*, 1964, 10, 2, 179-185.
1044. LENNON G.G. — Chromophobe adenomata of hypophysis cerebri. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 1943, 50, 5, 369-371.
1045. LERMAN J., STEBBINS H.D. — The pituitary type of myxedema ; further observations. *J.A.M.A.*, 1942, 119, 5, 391-395.
1046. LISS L., JAMPEL R.S. — Chromophobe adenoma of the pituitary ; clinicopathologic report of a case. *Neurology*, 1959, 9, 7, 501-506.
1047. LÖWENSTEIN C. — Die Entwicklung der Hypophysis-adenome ; Ein Beitrag zur Lehre von den Geschwülsten. *Virchows Arch. path. Anat.*, 1907, 188, 1, 44-65.
1048. MC KAY D.G., BURNETT C.H., BURROWS B.A. — Panhypopituitarism : Case report correlating clinical and pathological findings. *J. Clin. Endocr.*, 1950, 10, 5, 540-555.
1049. MARINI G., GIOVANELLI M., PERRIA C. — Adenomi ipofisari giovanili (presentazione di 5 casi). *Atti Accad. med. lombarda*, 1963 (paru 1964), 18, 3, 609-612.
1050. MARTINS A.N., HAYNES G.J., KEMPE L.G. — Invasive pituitary adenomas. *J. Neurosurg.*, 1965, 22, 3, 268-276.
1051. MAYER E. — Ueber die Beziehungen zwischen Keimdrüsen und Hypophysis. *Arch. Gynäk.*, 1910, 90, 3, 600-625.
1052. MIGNANI E. — Ancora in tema di classificazione dei tumori ipofisari : il polimorfismo dell'adenoma cromofobo ipofisario. *Arch. De Vecchi anat. pat.*, 1954, 20, 743-754.
1053. MILLER. — Tumor of pituitary body. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1905, 32, 8, 531.
1054. MOGENSEN E.F. — Chromophobe adenoma of the pituitary gland : a follow-up study on 60 surgical patients with special reference to endocrine disturbances. *Acta Endocr.*, 1957, 24, 2, 135-152.
1055. MORAN T.J., FETTERMAN G.H. — Chromophobe pituitary adenoma with Simmond's disease ; case report with autopsy. *J. Lab. Clin. Med.*, 1941, 26, 8, 1289-1294.
1056. MÜLLER W., WALTER W. — Zur Frage der Gefäßversorgung in den Adenomen der Hypophyse. *Acta neuroveg.*, 1954, 8, 4, 446-450.

1057. NOICA D., BAZGAN J., VLAD C. — Ependymome des plexus choroïdes et adénome à cellules foncées de l'hypophyse. *Ann. Anat. path.*, 1928, 5, 9, 1017-1026.
1058. NURNBERGER J.I., KOREY S.R. — Pituitary Chromophobe Adenomas. A clinical Study of the Sellar Syndrome : Neurology, Metabolism, Therapy. Springer Publishing Co., Inc., New-York, 1953, 282 pages.
1059. OLIVIER L. — Titres et travaux scientifiques. Paris, 1965.
1060. PATERSON J.E. — Cystic pituitary adenomata. *J. Neurol., Neurosurg. Psychiat.*, 1948, 11, 4, 280-287.
1061. PEREZ FONTANA V., RODRIGUEZ B., MEDOC J. — Un caso de tumor de la hipófisis ; estudio clínico e histo-patológico. *An. Fac. Med. Montevideo*, 1935, 20, 3, 264-275.
1062. RAND C.W., RAND R.W. — Pituitary tumors. *Ann. Intern. Med.*, 1957, 46, 2, 301-315.
1063. RATHERY F., MOLLARET P. — Hypophyse et infundibulo-tuber en 1930. *Paris méd.*, 1930, 1, 18, 391-413.
1064. REICHMANN V. — Ueber ein ungewöhnliches Krankheitsbild bei Hypophysenadenom. *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 1919, 130, 2, 133-150.
1065. RICHMOND J.J. — Discussion on pituitary tumours. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1958, 51, 11, 911-914.
1066. RINALDI R. — Beiträge zur Kasuistik der Hypophysentumoren. *Virchows Arch. path. Anat.*, 1924, 248, 1, 163-179.
1067. ROTH H. — Beitrag zur Kasuistik der Hypophysentumoren. *Beitr. path. Anat.*, 1920, 67, 309-328.
1068. ROUSSY G., CLUNET J. — Les tumeurs du lobe antérieur de l'hypophyse. Essai de classification histologique. *Rev. neurol.*, 1911, 22, 17, 313-320 ; 16, 275-276 ; *Encéphale*, 1911, 11, 9, 290-291.
1069. ROUSSY G., OBERLING C. — Contribution à l'étude des tumeurs hypophysaires. *Presse méd.*, 1933, 41, 92, 1799-1804.
1070. RUSSFIELD A.B., REINER L. — The hypophysis in human growth failure ; report of three dwarfs. *Lab. Invest.*, 1957, 6, 4, 334-345.
1071. RUSSFIELD A.B., REINER L., KLAUS H. — The endocrine significance of hypophyseal tumors in man. *Amer. J. Path.*, 1956, 32, 5, 1055-1075.
1072. SAINTON P., RATHERY F. — Myxœdème et tumeur de l'hypophyse. Contribution à l'étude des insuffisances pluri-glandulaires. *Bull. et Mém. de la Soc. des Hôp.*, 1908, 3^e s., 25, 8 mai, 647-652.
1073. SHELDEN C.H. — Chromophobe adenomas of pituitary gland. *Med. Clin. North. Amer.*, 1940, 24, 981-990.

1074. SCHELIN U. — Chromophobe and acidophil adenomas of the human pituitary gland. A light and electron microscopic study. *Acta path. microbiol. Scand.*, 1962, suppl. 158, 80 pages.
1075. SCHERRER M. — L'adénome chromophobe de l'hypophyse chez l'enfant. *Thèse Méd.*, Lyon, 1961, n° 73, 284 pages.
1076. SIMPSON S.L. — Discussion on Pituitary tumours. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1958, 51, 11, 915-916.
1077. SOUQUES A., CHAUVET S. — Autopsie d'un cas d'infantilisme hypophysaire. *Rev. neurol.*, 1914, 28, 13, 130-132.
1078. STEINER P.E., DUNHAM L.J. — The anterior pituitary gland in women with carcinoma of mammary gland, with report of case of chromophobe adenoma. *Amer. J. Path.*, 1943, 19, 6, 1031-1042.
1079. TÖNNIS W., OBERDISSE K., WEBER E. — Bericht über 264 operierte Hypophyseadenome. *Acta Neurochir.*, 1953, 3, 2, 113-130.
1080. UNDERDAHL L.O., WOOLNER L.B., BLACK B.M. — Multiple endocrine adenomas : 8 cases in which the parathyroids, pituitary and pancreatic islets were involved. *J. Clin. Endocr.*, 1953, 13, 1, 20-47.
1081. VASILIU T. — Durch ein Hypophysenadenom hervorgerufene multiple Knochenmetastasen. *Virchows Arch. path. Anat.*, 1930, 276, 1, 141-147.
1082. VON BONIN G. — Classification of tumours of the pituitary body. *Brit. Med. J.*, 1913, 1, n° 2731, 934.
1083. VON MEYENBURG H. — Diabetes insipidus und Hypophyse. *Beitr. path. Anat.*, 1916, 61, 3, 550-563.
1084. WERTHEIMER P., DECHAUME J., MANSUY L., TOMMASI M. — Le problème des épithéliomas et des dégénérescences malignes des adénomes hypophysaires. *Lyon méd.*, 1961, 205, 26, 1499-1509.
1085. WISE B.L., BROWN H.A., NAFFZIGER H.C., BOLDREY E.B. — Pituitary adenomas, carcinomas and craniopharyngiomas. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1955, 101, 2, 185-193.
1086. YOUNGUSHBAND O.Z., HORRAX G., HURXTHAL L.M., HARE H.F., POPPEN J.L. — Chromophobe pituitary tumors : 1° Diagnosis. 2° Treatment. *J. Clin. Endocr.*, 1952, 12, 6, 611-630 ; 631-641.

TABLE DES MATIERES

PREAMBULE	1
PREMIERE PARTIE. — <i>CYTOLOGIE DE LA PARS DISTALIS DE L'HYPOPHYSE DES MAMMIFERES</i>	3
<i>CHAPITRE PREMIER. — Données bibliographiques</i>	5
I. — INTRODUCTION	7
II. — LES TYPES CELLULAIRES DE L'ANTÉHYPOPHYSE. - NOMENCLATURE	9
— Les données classiques	9
— Conceptions actuelles	10
III. — LES TECHNIQUES D'ÉTUDE	13
— La fixation	13
— Les coupes	14
— Les colorations	14
IV. — LES TYPES CELLULAIRES DE LA PARS DISTALIS DE L'HYPOPHYSE CHEZ LES MAMMIFÈRES DE LABORATOIRE. - LOCALISATION CYTOLOGIQUE DES HORMONES ANTÉHYPOPHYSAIRES	21
— La fonction somatotrope	21
- données récentes	21
- aspects morphologiques	22
— La fonction corticotrope	23
- données histophysiologiques	24
- aspects morphologiques	25
— La fonction thyrotrope	26
- données histophysiologiques	27
- aspects morphologiques	27
— Les fonctions gonadotropes	29
- données histophysiologiques	29
- aspects morphologiques	32

V. — DONNÉES CYTOLOGIQUES SUR L'ANTÉHYPOPHYSE HUMAINE	37
— Les difficultés de l'étude et de l'interprétation des observations en matière d'hypophyse humaine	37
— Les types cellulaires de l'hypophyse humaine	37
VI. — CONCLUSIONS	44
CHAPITRE DEUXIEME. — <i>Recherches personnelles chez le Hamster doré</i>	45
I. — INTRODUCTION	47
II. — MATÉRIEL ET MÉTHODES	48
— Le matériel	48
— Prélèvements, fixation, techniques de coloration	49
III. — LES RÉSULTATS	53
— L'aspect des types cellulaires de l'antéhypophyse du Hamster doré après coloration ..	53
- les données du tétrachrome d'Herlant ..	53
- les données histochimiques	54
— L'identification fonctionnelle des types cellulaires de l'antéhypophyse du Hamster doré	56
- les cellules somatotropes	56
- les cellules corticotropes	61
- les cellules à prolactine	66
- les cellules gonadotropes FSH	72
- les cellules gonadotropes LH	76
- les cellules thyroïdiques	81
IV. — CONCLUSION	91
— Tableau synoptique	92
DEUXIEME PARTIE. — CYTOLOGIE HYPOPHYSAIRE EN PATHOLOGIE HUMAINE	93
CHAPITRE PREMIER. — <i>Données bibliographiques</i>	95
— <i>Préliminaires</i>	97

GÉNÉRALITÉS SUR LES ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES	99
I. — Aperçu historique	99
II. — Données classiques	100
Définition	100
Classification	101
Quelques chiffres ; arguments de fréquence	102
ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES ASSOCIÉS A L'ACROMÉGALIE ...	103
I. — Introduction	103
II. — Historique	104
Les précurseurs ; période des observations anatomo-cliniques	104
Période de caractérisation histologique ...	105
III. — Etude de quelques observations	109
IV. — Données histologiques classiques sur l'adé- nome acidophile	109
Fréquence par rapport aux adénomes hypo- physaires	109
Données histologiques et cytologiques clas- siques	112
V. — Etude de quelques données récentes	117
Essai de classification et problèmes de no- menclature	117
Corrélations anatomo-cliniques	119
Etude cytologique et ultrastructurale des adénomes typiques	119
Les adénomes atypiques d'acromégalie ...	121
VI. — Adénomes mixtes et acromégalie	122
Historique	123
Cliniquement	124
Données histologiques concernant les adé- noms mixtes	125
Quelques données récentes sur les adéno- mes mixtes	129
Les différentes variétés d'adénomes mixtes	132
Conclusions	134
VII. — Conclusions	135

LES RELATIONS HYPOPHYSO-SURRÉNALIENNES EN PATHOLOGIE HUMAINE	137
A. — <i>L'antéhypophyse au cours des hypercorticismes</i>	137
I. — Etude historique : l'évolution des idées	137
II. — Etude de quelques observations	147
III. — Etudes histologiques ; les données classiques .	152
IV. — Les tumeurs hypophysaires patentes au cours de la maladie de Cushing	157
V. — Les tumeurs hypophysaires développées après surrénalectomie bilatérale pour syndrome de Cushing	162
VI. — Conclusions	166
B. — <i>L'antéhypophyse au cours des hypocorticismes</i>	167
I. — Historique	168
II. — Exposé des travaux classiques	170
III. — Etude histologique et signification des cellules hyperplasiques de la maladie d'Addison	172
IV. — Conclusions	174
GALACTORRHÉE ET ANTÉHYPOPHYSE	175
I. — Historique	175
II. — Données classiques sur l'histologie de l'hypophyse au cours des syndromes aménorrhée-galactorrhée	178
III. — Syndrome aménorrhée-galactorrhée par adénome hypophysaire mammotrope	180
IV. — Les galactorrhées chez l'Homme	181
V. — Discussion	182
VI. — Conclusion	183
LES RELATIONS HYPOPHYSO-THYROÏDIENNES EN PATHOLOGIE HUMAINE	185
A. — <i>L'antéhypophyse au cours des hyperthyroïdies</i>	185
I. — Introduction	185
II. — Cytologie antéhypophysaire au cours des hyperthyroïdies	186
III. — Conclusion	188

B. — <i>L'antéhypophyse au cours des hypothyroïdies</i>	188
I. — Historique	189
II. — Données classiques et modernes sur l'histologie de l'antéhypophyse au cours de l'hypothyroïdie	189
III. — Conclusion	191
LES ADÉNOMES CHROMOPHOBES. — DONNÉES HISTOLOGIQUES	193
I. — Introduction	193
II. — Données classiques	194
III. — Données modernes	200
IV. — Conclusions	202
CONCLUSIONS	203
CHAPITRE SECOND. — <i>Travaux personnels à propos de quelques adénomes hypophysaires humains</i>	207
I. — Introduction	209
II. — Matériel et méthodes	210
III. — Les résultats	211
IV. — Discussions	246
V. — Conclusion	248
CONCLUSIONS	249
BIBLIOGRAPHIE	251
<i>Première partie.</i> — Références en langue française sur la cytologie antéhypophysaire des mammifères	253
<i>Deuxième partie.</i> — Travaux sur l'antéhypophyse pathologique	289

